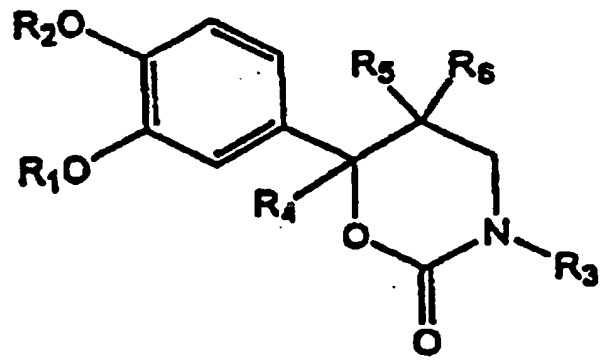
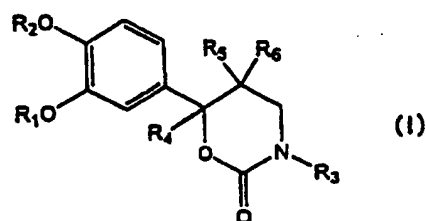




(51) 国際特許分類 <b>C07D 265/10, 413/04, 417/04, A61K 31/535</b>	<b>A1</b>	(11) 国際公開番号 <b>WO98/04534</b>  (43) 国際公開日 1998年2月5日 (05.02.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02654  (22) 国際出願日 1997年7月30日 (30.07.97)  (30) 優先権データ 特願平8/216926      1996年7月31日 (31.07.96)      JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日研化学株式会社(NIKKEN CHEMICALS CO., LTD.)(JP/JP) 〒104 東京都中央区築地5丁目4番14号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 稲 真嗣(INA, Shinji)(JP/JP) 山名研司郎(YAMANA, Kenjiro)(JP/JP) 野田恭二(NODA, Kyoji)(JP/JP) 〒330 埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研化学株式会社 大宮研究所内 Saitama, (JP) (74) 代理人 弁理士 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国    CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書
<p>(54) Title:    <b>6-PHENYLTETRAHYDRO-1,3-OXAZIN-2-ONE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME</b></p> <p>(54) 発明の名称    6-フェニルテトラヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン誘導体及びそれを含む医薬組成物</p> <p>(57) Abstract</p> <p>6-Phenyltetrahydro-1,3-oxazin-2-one derivatives represented by general formula (I) and having a phosphodiesterase IV inhibitory effect, optically active substances thereof, pharmacologically acceptable salts thereof or their hydrates or solvates, and medicinal compositions containing the same, in particular preventives or remedies for inflammatory diseases and antiasthmatics, wherein R<sub>1</sub> represents optionally substituted C<sub>1-4</sub> alkyl, optionally substituted C<sub>3,7</sub> cycloalkyl, etc.; R<sub>2</sub> represents C<sub>1-4</sub> alkyl; R<sub>3</sub> represents H, optionally substituted C<sub>1,5</sub> alkyl, etc.; R<sub>4</sub> represents H or optionally substituted C<sub>1,4</sub> alkyl; and R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> independently represent each H, optionally substituted C<sub>1,5</sub> alkyl, etc.. These derivatives have potent effects of inhibiting phosphodiesterase (PDE) IV and bronchodilating and antiinflammatory effects.</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		

## (57) 要約

## 一般式 (1)



(I)

[式中、 $R_1$ は置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有してもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基等を表し、 $R_2$ は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表し、 $R_3$ はH；置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基等を表し、 $R_4$ はH；置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表し、 $R_5$ および $R_6$ はそれぞれ独立して水素原子；置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基等を表す]

で表されるホスホジエステラーゼIV阻害作用を有する6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジン-2-オン誘導体、その光学活性体もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはこれらの水和物もしくは溶媒和物並びにこれらを含む医薬組成物、特に炎症性疾患の予防または治療薬および抗喘息薬に関する。

上記6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジン-2-オン誘導体は強いホスホジエステラーゼ(PDE)IV阻害作用を有し、気管支拡張作用および抗炎症作用を有する。

## 参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KZ	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SD	スーダン		
EE	エストニア			SE	スウェーデン		

## 明 細 書

6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジーン-2-オン誘導体  
及びそれを含む医薬組成物

本発明は、ホスホジエステラーゼ（PDE）IV阻害作用を有する  
新規な6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジーン-2-オン  
誘導体及びそれを含む医薬組成物に関する。

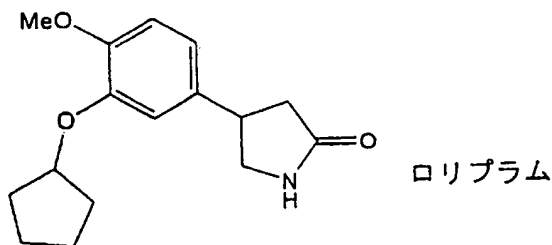
## 背景技術

気道平滑筋の弛緩および炎症細胞の機能の調節には、細胞内セカ  
ンドメッセンジャーであるcAMPが関与しており、このcAMP  
はホスホジエステラーゼ（PDE）によって分解され不活性な5'-  
AMPとなる。PDEによる分解を抑制することによりcAMP  
の濃度を上昇させれば、気管支拡張作用および抗炎症作用が得られ  
、喘息のごとき炎症性疾患に対する治療効果を示すものと考えられ  
る[Eur. Respir. J., 7, 579 (1994)]。現  
在までに、PDEは5種類のアイソザイム（PDE I～V）に分類  
されており、それらの分布状態は組織に応じて異なっている[Tre  
nds Pharm., Sci., 12, 19 (1991)]。  
これは、PDEの各アイソザイムに対する特異的な阻害剤が、様々  
な組織中において相異なるcAMPの上昇をもたらす可能性を示唆  
している。

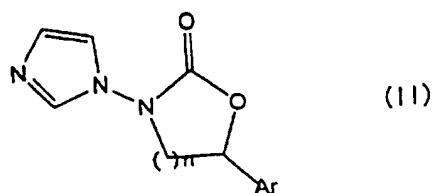
PDEアイソザイムのうちIV型の特異的な阻害剤は、炎症細胞の  
機能を抑制することが報告され[Thorax, 46, 512 (1  
991)]、喘息[J. Pharmacol. Exp. Ther.,  
266, 306 (1993)]、皮膚炎[Br. J. Pharm

acol., 112, 332 (1994)] などの炎症性疾患、多発性硬化症 [Nature Medicine, 1, 244 (1994)] やリウマチ [Clin. Exp. Immunol., 100, 126 (1995)] などの自己免疫疾患に有用と考えられている。

また、PDEのうちIV型のみを阻害することによってテオフィリン等の非選択的PDE阻害剤でみられる心臓等の副作用を低減することができると考えられる。PDE IVに特異的な阻害作用を有する化合物としては、下記式のロリプラム（特開昭50-157360号公報）が知られている。

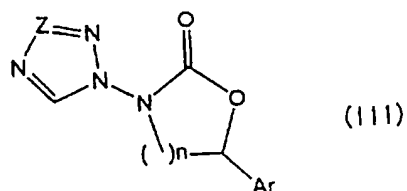


これ以外にも、PDE IVに特異的な阻害を示す化合物が公知（特開昭62-281864号公報、米国特許5128358号公報、WO94/10118号公報、WO94/12461号公報、特開平5-117259号公報、特開平7-101861号公報、WO95/03794号公報、WO95/08534号公報等）であるが、現在までに臨床上適用されるには至っておらず、更に有用な化合物の開発が望まれている。また、特開平5-213893号公報には、下記式（II）：



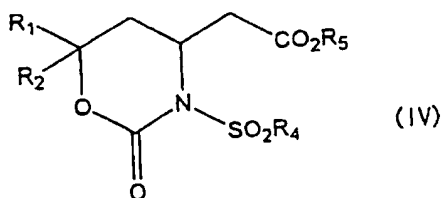
(式中、Arは置換基を有してもよいアリール基または複素環を示し、nは1または2を示す)

で表される化合物が抗真菌剤として記載されている。特開平6-1777号公報には、下記式(III)：



(式中、Arは置換基を有してもよいアリール基または複素環を示し、nは1または2を示し、ZはNまたはCHを示す)

で表される化合物が、抗真菌剤として記載されている。特開平5-148248号公報には、下記式(IV)：

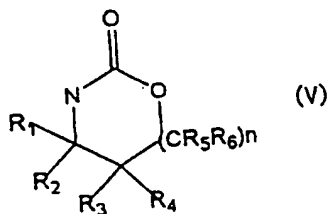


(式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同一または異なってもよいが、酸素原子、置換基を有してもよいフェニル基を表し、R<sub>4</sub>は置換基を有してもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>のアルキル基等を表し、R<sub>5</sub>はC

1 ～ C<sub>10</sub>のアルキル基を表し、nは0または1を表す)

で表される化合物がカルバペネム系抗生物質またはカルバセフェム系抗生物質を製造するために有用な化合物として記載されている。

特開平7-17946号公報には、下記式(V)：



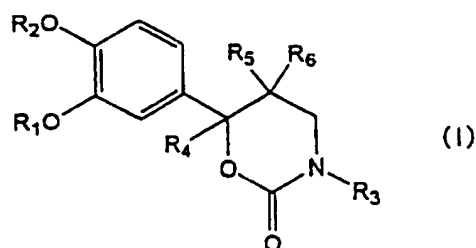
(式中、R<sub>1</sub> ～ R<sub>6</sub>は各々独立して水素；C<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub>のアルキル基；ヒドロキシ基；C<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub>のアルコキシ基または-SO<sub>3</sub>H基で置換されたC<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub>のアルキル基；フェニル基；ベンジル基；ハロゲン原子；C<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub>のアルコキシ基または-SO<sub>3</sub>H基で置換されたフェニル基もしくはベンジル基を表し、nは0または1を表す)

で表される化合物が、染料の合成中間体として有用な2-(2'-アミノアルキルメルカプト)エタノールを製造する際の原料として記載されている。

#### 発明の開示

本発明の目的は、ホスホジエステラーゼ(PDE)IV阻害作用を有する新規な化合物及びそれを含む医薬組成物を提供することにある。

本発明に従えば、式(I)：



〔式中、 $R_1$  は置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；置換基を有してもよい  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基；置換基を有してもよい複素環；または多環式炭化水素を表し、 $R_2$  は  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基を表し、 $R_3$  は水素原子；置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；置換基を有してもよい  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基；置換基を有してもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基；またはアシル基を表し、 $R_4$  は水素原子；置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；置換基を有してもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を表し、 $R_5$  および  $R_6$  はそれぞれ独立して水素原子；置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；置換基を有してもよい  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基；または置換基を有してもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を表す〕

で表される 6-フェニルテトラヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン誘導体、その光学異性体もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはこれらの水和物または溶媒和物が提供される。

本発明に従えば、前記誘導体、その光学異性体もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはこれらの水和物または溶媒和物を有

効成分とする医薬組成物、具体的には炎症性疾患の予防または治療薬もしくは抗喘息薬が提供される。

発明を実施するための最良の形態

本発明者らは、P D E IV阻害作用を有する新規な化合物の探索を行った結果、上記 6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジン-2-オン誘導体が強い P D E IV阻害作用を有し、気管支拡張作用および抗炎症作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

以下に本発明を詳細に説明する。

上記式 (I) の化合物の R<sub>1</sub> の C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> の直鎖または分岐鎖アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、2-メチルプロピル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基等が挙げられ、これらは置換基としてハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシ基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基、キノリル基等のアリール基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基等を有していてもよく、置換基を有する C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、1-メチルシクロプロピルメチル基、1-フェニルシクロプロピルメチル基、ベンジル基、フェネチル基、4-フルオロフェネチル基、3-フェニル



プロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(4-メチル-5-チアゾリル)エチル基、2-(ベンジルオキシ)エチル基、2-(フェネチルオキシ)エチル基、2-(メトキシ)エチル基、3-(メトキシ)プロピル基、4-(メトキシ)ブチル基、2-(エトキシ)エチル基、3-(エトキシ)プロピル基、2-(ブトキシ)エチル基、2-(シクロプロピルメチルオキシ)エチル基、2-(シクロペンチルオキシ)エチル基、2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル基、3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)プロピル基等が挙げられる。

R<sub>1</sub>のC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられ、これらは置換基としてアルキル基；ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基、キノリル基等のアリール基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基等を有していてもよく、置換基を有するC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>のシクロアルキル基としては、例えば4-フェニルシクロヘキシル基、1-メチルシクロペンチル基、3-メチルシクロペンチル基が挙げられる。

R<sub>1</sub>の複素環としてはピリジル基；チアゾリル基、フリル基、チエニル基、テトラヒドロフリル基、ピペリジニル基等が挙げられ、これらは置換基としてアルキル基；ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基

、キノリル基等のアリール基；ベンジル基、フェネチル基、1-ナフチルメチル基、4-ピリジルメチル基等のアラルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基等を有していてもよく、置換基を有する複素環としては、例えば1-ベンジル-4-ピペリジニル基、2-ニトロピリジル基、3-テトラヒドロフリル基が挙げられる。

R<sub>1</sub>の多環式炭化水素としては、ジベンゾシクロヘブチル基またはインダニル基が挙げられる。

R<sub>1</sub>として好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基；置換基として、置換基を有してもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基、置換基を有してもよい複素環、置換基を有してもよいアルコキシ基および置換基を有してもよいC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>のシクロアルキル基からなる群から選ばれる基を有するC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基；シクロペンチル基；ベンジルピペリジル基；テトラヒドロフリル基；ジベンゾシクロヘブチル基またはインダニル基が挙げられ、さらに好ましくは、メチル基；ブチル基；2-メチルプロピル基；2-エチルブチル基；置換基として、フェニル基、ピリジル基、ナフチル基、メチルチアゾニル基、フルオロフェニル基、ベンジルピペラジニル基、ベンジルピペリジル基、ベンジルオキシ基、シクロプロピルメトキシ基またはフェニル基を有してもよいC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>のシクロアルキル基を有するC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基；シクロペンチル基；シクロプロピルメチル基；ベンジルピペリジル基；テトラヒドロフリル基；ジベンゾシクロヘブチル基または2-インダニル基が挙げられる。

$R_2$  の  $C_1 \sim C_4$  の直鎖または分岐鎖アルキル基としてはメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基またはエチル基が挙げられ、更に好ましくはメチル基が挙げられる。

$R_3$  としては水素原子が挙げられ、さらに  $R_3$  の  $C_1 \sim C_5$  の直鎖または分岐鎖アルキル基としてはメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基等が挙げられ、この  $C_1 \sim C_5$  の直鎖または分岐鎖アルキル基は、置換基としてハロゲン原子を置換基として有し、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基（フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、キノリン基等）またはアルコキシカルボニル基を有していてもよく、置換基を有する  $C_1 \sim C_5$  のアルキル基としては、例えばエトキシカルボニルメチル基、ベンジル基、4-ブロモベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、ピリジルメチル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、2-キノリンメチル基、1-ナフタレンメチル基等が挙げられる。

$R_3$  の  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

$R_3$  の酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基としてはフェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基等が挙げられる。

R<sub>3</sub> のアシル基としてはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、2-ナフトイル基、3-フロイル基、2-テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基等が挙げられる。

R<sub>3</sub> として好ましくは、水素原子；C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基；ハロゲン原子を置換基として有してもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基；酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有するC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のシクロアルキル基を置換基として有するC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基；エトキシカルボニルメチル基もしくはベンゾイル基が挙げられ、更に好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基、2-ピリジルメチル基または4-ピリジルメチル基が挙げられる。

R<sub>4</sub> としては水素原子が挙げられ、R<sub>4</sub> のC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の直鎖または分岐鎖アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、これらは任意の置換基を有していても良い。

R<sub>4</sub> の酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基としては、フェニル基、トリル基、ナフチル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基等が挙げられ、これらは任意の置換基を有していても良い。

R<sub>4</sub> として好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基またはピリジル基が挙げられ、更に好ましくは水素原子、メチル基が挙げられる。

R<sub>5</sub> およびR<sub>6</sub> はそれぞれ独立して水素原子が挙げられ、さらにR<sub>5</sub> およびR<sub>6</sub> はそれぞれ独立してC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の直鎖または分岐鎖

アルキル基としてメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、これらの  $C_1 \sim C_6$  の直鎖または分岐鎖アルキル基は、置換基としてハロゲン原子；水酸基；シアノ基；アミノ基；カルボキシ基；シクロルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を有してもよい。

$R_5$  および  $R_6$  はそれぞれ独立してアリール基としてフェニル基、トリル基、ナフチル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基等が挙げられ、これらのアリール基は置換基としてハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、アルキル基、シクロルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基を有してもよい。

$R_5$  および  $R_6$  として好ましくは、水素原子、メチル基またはフェニル基が挙げられ、更に好ましくは水素原子、メチル基が挙げられる。

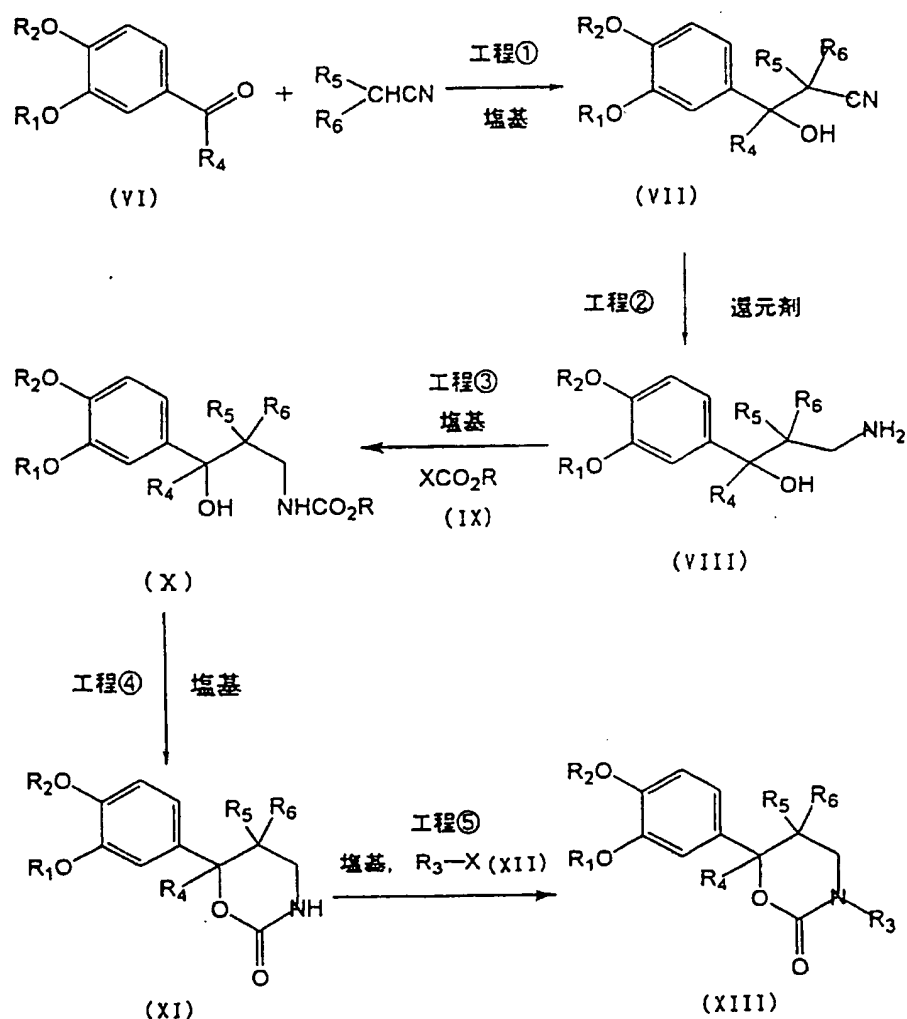
上記式 (I) で表される具体的な化合物としては、後述の実施例で製造される化合物が挙げられる。

上記式 (I) の化合物は不斉炭素原子を有しており、光学異性体が存在する。この光学異性体も本発明に含まれる。また、上記式 (I) の化合物およびその光学異性体の塩も本発明に含まれ、その塩としては、薬理学的に許容され得る塩が好ましく、薬理学的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩

、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

さらに、本発明には、上記式(1)の化合物、その光学異性体およびそれらの塩の水和物および溶媒和物も含まれ、溶媒和物の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム等が挙げられる。

上記式(1)の化合物は公知の反応を組み合わせ、下記のような方法で製造できる。製造方法の例を下記の反応図にて説明する。



上記反応図中の化合物 (XI) および (XIII) は、いずれも上記式 (I) の化合物に相当する。

工程①：ケトン誘導体 ( $R_1$  が水素原子の場合はアルデヒド誘導体) (VI) にリチウムジイソプロピルアミド (LDA) 等の塩基存在下、ニトリル類 ( $R_2, R_3, CHCN$ ) を反応させ、ニトリル誘導体 (VII) を合成する。一般的に反応溶媒としては、ジエチルエーテルやテトラヒドロフランなどのようなエーテル系溶媒を用い、反応温度は  $0^{\circ}C$  以下で行われる。

工程②：ニトリル誘導体 (VII) を水素化リチウムアルミニウム等の還元剤により、アミノアルコール誘導体 (VIII) へと変換する。

工程③：アミノアルコール誘導体 (VIII) にトリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、ハロゲン化ギ酸エステル (IX) (式中、X はハロゲン原子を表し、R はアルキル基を示す) を反応させ、化合物 (X) を合成する。

工程④：化合物 (X) を水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド等の塩基により、分子内縮合させ、閉環化合物 (XI) が得られる。

工程⑤：化合物 (XI) に、さらに水素化ナトリウム等の塩基存在下、アルキルハライド (XII) (式中、X はハロゲン原子を示す) を反応させると、化合物 (XIII) が得られる。

各工程で得られた化合物は公知の方法 (結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等) で単離されるが、合成中間体に関しては、更なる精製は行わずに次の工程に用いる場合もある。

上記反応工程において用いられる出発物質は、市販品または既知の化合物から公知の方法に基づいて合成でき、例えばケトン誘導体 (IV) は、公知の方法 (例えば WO 94 / 1 0 1 1 8 号公報参照)

により製造できる。

本発明の化合物を治療剤として用いる場合、単独または薬理学的に許容される担体と複合して投与する。その組成は、化合物の溶解度、化学的性質、投与経路、投与計画等によって決定される。

例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、丸剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤または液剤等の剤型にして、経口投与してもよいし、注射剤（静脈内、筋肉内、皮下）、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等の非経口投与してもよい。また、注射用の粉末にして用時調製して使用してもよい。経口、経腸、非経口もしくは局所投与に適した医薬用の有機または無機の固体または液体の担体もしくは希釈剤を本発明の化合物と共に用いることができる。例えば、経口剤の場合には乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ショ糖などの賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬化油などの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴムなどの湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤などを使用して所望の投与剤型に調製することができる。

また、非経口剤の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、寒天、トラガントガムなどの希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤などを使用することができる。製剤の調製法は常法によればよい。

臨床投与量は、経口投与により用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、一般には、1日量0.01～1000mgであ



り、好ましくは0.01～100mgであるが、年齢、病状、症状、同時投与の有無等により適宜増減することが更に好ましい。前記1日量の薬剤（本発明の化合物）は、1日1回、または適当間隔において1日に2回もしくは3回に分けて投与してもよいし、間欠投与してもよい。また、注射剤として用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、1回量0.001～100mgを連続投与または間欠投与することが好ましい。

## 実施例

以下に、実施例および試験例により本発明を具体的に説明するが、本発明をこれらの実施例および試験例に限定するものでないことはいうまでもない。

### 実施例 1

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン（表1の化合物No.

#### 1）の合成

（1）3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルの合成

ジイソプロピルアミン0.67g（6.62mM）の乾燥テトラヒドロフラン5ml溶液を-78℃に冷却し、この溶液にn-ブチルリチウムのヘキサン溶液（6.62mM）を滴下し、そのままの温度で30分間攪拌した。次にこの溶液にアセトニトリル0.27g（6.62mM）を滴下し、更に30分間攪拌した後、3,4-ジメトキシベンズアルデヒド1.00g（6.02mM）の乾燥テトラヒドロフラン5ml溶液を加え、そのままの温度で4時間攪拌した。得られた溶液に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、室温まで戻し、ジエチルエーテルで抽出し、有機抽出液を無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥した後、減圧下溶媒を除去し、黄色油状の 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリル 1.25 g の粗生成物を得た。ここで得られた粗生成物は精製せずとも十分な純度であるため、このまま次反応に用いることができる。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.74 (1 H, dd,  $J = 16.60, 5.86$  Hz)、2.79 (1 H, dd,  $J = 16.60, 5.86$  Hz)、3.89 (3 H, s)、3.91 (3 H, s)、5.00 (1 H, t,  $J = 5.86$  Hz)、6.87 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.93 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、6.96 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)

#### (2) 3-アミノ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-プロパノールの合成

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリル 1.25 g (6.02 mM) の乾燥テトラヒドロフラン 25 ml 溶液を、0℃に冷却した水素化リチウムアルミニウム 0.55 g (14.48 mM) の乾燥テトラヒドロフラン 40 ml 溶液に滴下し、徐々に室温に戻し、1時間攪拌した。その後反応溶液を再度 0℃に冷却し、水を注意深く加えた後、室温で 30 分間攪拌した。次いで溶液をセライト濾過し、得られた濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を除去し、3-アミノ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-プロパノールの粗生成物 1.27 g を得た。ここで得られた粗生成物は、精製せずとも十分な純度であるため、このまま次反応に用いることができる。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.72-1.87 (2 H, m)、2.95 (1 H, ddd,  $J = 12.70, 9.28, 3.91$  Hz)、3.11 (1 H, ddd,  $J = 12.$

7.0, 5.37, 5.37 Hz)、3.87 (3H, s)、3.90 (3H, s)、4.90 (1H, dd, J = 7.30, 2.93 Hz)、6.83 (1H, d, J = 8.30 Hz)、6.88 (1H, dd, J = 8.30, 1.96 Hz)、6.97 (1H, d, J = 1.96 Hz)

(3) 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

3-アミノ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-プロパノール 1.27 g (6.02 mM)、トリエチルアミン 0.84 g (8.30 mM) およびクロロギ酸メチル 0.59 g (6.25 mM) を乾燥テトラヒドロフラン 80 ml に溶解し、室温で5時間半攪拌した。得られた溶液を氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を除去し、黄色油状の1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(メトキシカルボニルアミノ)-1-プロパノールの粗生成物を得た。次いで、この粗生成物を乾燥ベンゼン 5 ml に溶解し、室温下、水素化ナトリウム (60%) 0.24 g (6.04 mM) の乾燥ベンゼン 40 ml 溶液に滴下し、更に得られた反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を除去し、褐色固体の粗生成物を得た。この粗生成物をエーテル中で洗浄し、淡褐色固体の標記化合物 0.86 g (収率 63.1%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.07-2.18 (1H, m)、2.19-2.23 (1H, m)、3.38-3.44 (1H, m)、3.50 (1H, ddd, J = 10.74, 10.74, 4.88 Hz)、3.89 (3H, s)、3.90 (3H, s)、5.27 (1H, m)、6.86 (1H, d, J

= 8.30 Hz)、6.90 (1H, dd, J = 8.30, 1.46 Hz)、6.92 (1H, d, J = 1.46 Hz)

## 実施例 2

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン  
(表 1 の化合物 No. 2) の合成

(1) 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、淡黄色油状の 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58-1.67 (2H, m)、1.79-1.98 (6H, m)、2.74-2.76 (2H, m)、3.84 (3H, s)、4.80 (1H, m)、4.97 (1H, t, J = 5.86 Hz)、6.85 (1H, d, J = 8.30 Hz)、6.90 (1H, dd, J = 8.30, 1.95 Hz)、6.95 (1H, d, J = 1.95 Hz)

(2) 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 60.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57 – 1.66 (2 H, m)、1.79 – 1.97 (6 H, m)、2.03 – 2.21 (2 H, m)、3.36 – 3.42 (1 H, m)、3.47 (1 H, ddd,  $J = 10.75, 10.75, 4.88 \text{ Hz}$ )、3.85 (3 H, s)、4.80 (1 H, m)、5.26 (1 H, dd,  $J = 9.77, 2.45 \text{ Hz}$ )、5.81 (1 H, broad s)、6.85 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.87 – 6.90 (2 H, m)

### 実施例 3

6 – (3 – ブトキシ – 4 – メトキシフェニル) – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジーン – 2 – オン (表 1 の化合物 No. 3) の合成

#### (1) 3 – ブトキシ – 4 – メトキシベンズアルデヒドの合成

イソバニリン 6.00 g (39.4 mM)、ヨウ化ブタン 5.7 ml (49.3 mM) 及び無水炭酸カリウム 6.8 g (49.3 mM) を乾燥ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、室温で一晩攪拌した後、この溶液を酢酸エチル 300 ml を加えて希釈し、水で洗浄した。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色油状の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  : 20% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) により精製した。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、淡黄色油状の 3 – ブトキシ – 4 – メトキシ – 3 – ベンズアルデヒド 8.09 g (収率 99.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (3 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )、1.46 – 1.55 (2 H, m)、1.82 – 1.89 (2 H, m)、3.95 (3 H, s)、4.08 (2 H, t,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ )、6.98 (1 H, d,  $J = 7$

. 81 Hz)、7.40-7.46 (2H, m)、9.84 (1H, s)

(2) 3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例1(1)と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-ブトキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、淡黄色油状の3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (3H, t,  $J=7.32$  Hz)、1.49 (2H, m,  $J=7.32$  Hz)、1.83 (2H, m)、2.72 (1H, dd,  $J=16.60, 6.35$  Hz)、2.77 (1H, dd,  $J=16.60, 6.35$  Hz)、3.86 (3H, s)、4.02 (2H, t,  $J=6.84$  Hz)、4.97 (1H, t,  $J=6.35$  Hz)、6.85 (1H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.90 (1H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、6.94 (1H, d,  $J=1.95$  Hz)

(3) 6-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)~(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率61.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (3H, t,  $J=7.33$  Hz)、1.50 (2H, m,  $J=7.33$  Hz)、1.83 (2H, q,  $J=7.33$  Hz)、2.07-2.

. 2 2 (2 H, m)、3. 3 8 – 3. 5 1 (2 H, m)、3. 8 7  
(3 H, s)、4. 0 3 (2 H, t,  $J = 7. 3 3 \text{ Hz}$ )、5. 2  
7 (1 H, dd,  $J = 9. 7 6, 1. 9 5 \text{ Hz}$ )、5. 4 7 (1 H,  
b r o a d s)、6. 8 4 – 6. 9 2 (3 H, m)

#### 実施例 4

6 – (3 – シクロプロピルメチルオキシ – 4 – メトキシフェニル)  
– 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2  
– オン (表 1 の化合物 No. 4) の合成

(1) 3 – シクロプロピルメチルオキシ – 4 – メトキシベンズアル  
デヒドの合成

イソバニリン 2. 0 0 g (1 3. 1 4 m M)、シクロプロピルカル  
ビノール 0. 9 5 g (1 3. 1 4 m M) 及びトリフェニルホスフ  
イン 4. 1 4 g (1 5. 7 7 m M) を乾燥テトラヒドロフラン 5 0  
m l に溶解し、この溶液にジエチル アゾジカルボキシレート 2.  
7 5 g (1 5. 7 7 m M) を室温にて注意深く滴下した。室温で一  
晩攪拌した後、この溶液をジエチルエーテル 1 0 0 m l を加えて希  
釈し、水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機溶液を無  
水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色油状  
の残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (S i O<sub>2</sub> : 2 5 % ヘキサン / 酢酸エチルで溶出) により精製した。真空下  
にて溶媒を除去、乾燥し、白色固体の 3 – シクロプロピルメチルオ  
キシ – 4 – メトキシベンズアルデヒド 2. 1 0 g (収率 7 7. 4 %  
) を得た。

<sup>1</sup>H – NMR (4 0 0 M H z, C D C l<sub>3</sub>)  $\delta$  0. 3 6 – 0.  
. 4 0 (2 H, m)、0. 6 5 – 0. 7 0 (2 H, m)、1. 3 4  
– 1. 3 8 (1 H, m)、3. 9 2 (2 H, d,  $J = 6. 8 4 \text{ Hz}$   
)、3. 9 7 (3 H, s)、6. 9 8 (1 H, d,  $J = 8. 3 0 \text{ Hz}$

z)、7.39 (1H, d, J=1.95 Hz)、7.45 (1H, dd, J=8.30, 1.95 Hz)、9.84 (1H, s)

(2) 3-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例1(1)と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、淡黄色油状の3-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.34-0.38 (2H, m)、0.63-0.68 (2H, m)、1.28-1.38 (1H, m)、2.73 (1H, dd, J=16.60, 6.35 Hz)、2.77 (1H, dd, J=16.60, 6.35 Hz)、3.86 (2H, d, J=7.81 Hz)、3.88 (3H, s)、4.97 (1H, t, J=6.35 Hz)、6.87 (1H, d, J=8.30 Hz)、6.92 (1H, dd, J=8.30, 1.95 Hz)、6.94 (1H, d, J=1.95 Hz)

(3) 6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)~(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率60.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.34-0



. 3 8 (2 H, m)、0. 6 2 - 0. 6 7 (2 H, m)、1. 2 9 - 1. 3 9 (1 H, m)、2. 0 3 - 2. 2 0 (2 H, m)、3. 3 7 - 3. 4 3 (1 H, m)、3. 4 8 (1 H, d d d,  $J = 11$  . 2 3, 11. 2 3, 4. 8 8 H z)、3. 8 6 (2 H, d,  $J = 7. 3 2$  H z)、3. 8 8 (3 H, s)、5. 2 6 (1 H, d d,  $J = 10. 2 5, 2. 9 3$  H z)、5. 5 4 (1 H, b r o a d s)、6. 8 5 - 6. 9 1 (3 H, m)

#### 実施例 5

6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 5) の合成

(1) 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシブチロニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3, 4 - ジメトキシアセトフェノンを使用し、淡黄色油状の 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシブチロニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 7 7 (3 H, s)、2. 7 8 (1 H, d,  $J = 16. 60$  H z)、2. 8 4 (1 H, d,  $J = 16. 60$  H z)、3. 8 9 (3 H, s)、3. 9 1 (3 H, s)、6. 8 6 (1 H, d,  $J = 8. 30$  H z)、6. 9 7 (1 H, d d,  $J = 8. 30, 1. 95$  H z)、7. 0 8 (1 H, d,  $J = 1. 95$  H z)

(2) 6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3 - (3, 4 - ジメト

キシフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、  
3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシブチロニトリルを使用し、淡褐色油状の標記化合物 (収率 44.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67 (3 H, s)、2.10 - 2.17 (1 H, m)、2.31 (1 H, d d,  $J = 14.16, 4.39, 4.39$  Hz)、3.03 - 3.09 (1 H, m)、3.25 - 3.31 (1 H, m)、3.88 (3 H, s)、3.89 (3 H, s)、5.81 (1 H, broad s)、6.86 - 6.92 (3 H, m)

### 実施例 6

6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジノン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 6) の合成

(1) 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシアセトフェノンの合成

3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド 10.00 g (45.40 mM) の乾燥テトラヒドロフラン 100 ml 溶液を 0℃ に冷却し、この溶液にメチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (136.20 mM) を滴加し、そのままの温度で 2 時間攪拌した。得られた溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで戻し、酢酸エチルで抽出し、この抽出液を飽和食塩水、水で順次洗浄した。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色油状の 1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノールの粗生成物 10.67 g を得た。ここで得られた 1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノールの粗生成物 10.67 g を乾燥

塩化メチレン 200 ml に溶解し、この溶液に二酸化マンガ 39.2 g を加え、室温で 16 時間激しく攪拌した。得られた溶液中の不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧下濃縮し、黄色油状の残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 25% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) により精製した。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、黄色油状の 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアセトフェノン 10.00 g (収率 94.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.61-1.64 (2 H, m)、1.81-1.90 (4 H, m)、1.97-2.00 (2 H, m)、2.56 (3 H, s)、3.91 (3 H, s)、4.86 (1 H, m)、6.87 (1 H, d, J = 8.30 Hz)、7.52 (1 H, d, J = 1.95 Hz)、7.55 (1 H, dd, J = 8.30、1.95 Hz)

(2) 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシブチロニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアセトフェノンを使用し、淡黄色油状の 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシブチロニトリルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.59-1.62 (2 H, m)、1.72 (3 H, s)、1.80-1.94 (6 H, m)、2.74 (1 H, d, J = 16.60 Hz)、2.80 (1 H, d, J = 16.60 Hz)、3.82 (3 H, s)、4.79 (1 H, m)、6.83 (1 H, d, J = 8.30 Hz)、6.94 (1 H, dd, J = 8.30、1.95 Hz)、7.0

5 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )

(3) 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)～(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシブチロニトリルを使用し、淡黄色油状の標記化合物(収率51.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-1.69 (2 H, m)、1.65 (3 H, s)、1.78-1.97 (6 H, m)、2.11 (1 H, ddd,  $J = 13.67, 10.74, 5.37 \text{ Hz}$ )、2.28 (1 H, ddd,  $J = 13.67, 3.90, 3.90 \text{ Hz}$ )、3.03 (1 H, ddd,  $J = 11.23, 10.74, 3.90 \text{ Hz}$ )、3.22-3.27 (1 H, m)、3.84 (3 H, s)、4.80 (1 H, m)、5.80 (1 H, broad s)、6.84 (2 H, s)、6.90 (1 H, s)

実施例7

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン(表1の化合物No.7)の合成

(1) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾフェノンの合成

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド10.00 g (45.40 mM)の乾燥テトラヒドロフラン50 ml溶液を、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、この溶液にフェニルリチウムのトルエン

溶液 (49.94 mM) を滴加し、そのままの温度で5時間攪拌した。得られた溶液に水を加え、室温まで戻し、ジエチルエーテルで抽出し、この抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を除去し、黄色油状の  $\alpha$  - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) ベンジルアルコールの粗生成物 13.56 g を得た。ここで得られた  $\alpha$  - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) ベンジルアルコールの粗生成物 10.00 g を乾燥塩化メチレン 110 ml に溶解し、この溶液に二酸化マンガン 16.00 g を加え、室温で2日間激しく攪拌した。得られた溶液中の不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧下濃縮し、黄色固体の残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 20% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) により精製した。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、淡黄色固体の 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシベンゾフェノン 9.20 g (収率 92.6%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.60 - 1.65 (2 H, m)、1.82 - 2.00 (6 H, m)、3.93 (3 H, s)、4.84 (1 H, m)、6.89 (1 H, d, J = 8.30 Hz)、7.38 (1 H, dd, J = 8.30, 1.95 Hz)、7.46 (1 H, d, J = 1.95 Hz)、7.49 (2 H, d, J = 7.81 Hz)、7.55 - 7.59 (1 H, m)、7.75 - 7.77 (2 H, m)

## (2) 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシベンゾフェノンを使用し、淡黄色油状の 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオニトリルを得た。

シー 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 - 1.62 (2 H, m)、1.75 - 1.91 (6 H, m)、2.80 (1 H, broad s)、3.22 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、3.26 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、3.83 (3 H, s)、4.69 (1 H, m)、6.82 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.88 (1 H, dd,  $J = 8.30, 2.44$  Hz)、6.91 (1 H, d,  $J = 2.44$  Hz)、7.29 - 7.41 (5 H, m)

(3) 6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - フェニル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオノニトリルを使用し、黄色固体の標記化合物 (収率 48.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 - 1.59 (2 H, m)、1.79 - 1.88 (6 H, m)、2.61 - 2.65 (2 H, m)、3.23 - 3.29 (2 H, m)、3.82 (3 H, s)、4.73 (1 H, m)、5.37 (1 H, broad s)、6.82 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.91 (1 H, dd,  $J = 8.30, 2.44$  Hz)、6.94 (1 H, d,  $J = 2.44$  Hz)、7.28 (1 H, d,  $J = 7.33$  Hz)、7.35 (2 H, t,  $J = 7.33$  Hz)、7.41 (2 H, d,  $J = 7.33$  Hz)

実施例 8

6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 8) の合成

実施例 1 で製造された 6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン 1.20 g (5.06 mM) の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 30 ml の溶液に、水素化ナトリウム (60%) 0.41 g (10.12 mM) およびヨウ化メチル 1.44 g (10.12 mM) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を注意深く氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去し、褐色油状の残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; 0.5% メタノール/クロロホルムで溶出) で精製し、無色固体の標記化合物 0.28 g (収率 22.3%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.16 - 2.22 (2 H, m)、3.05 (3 H, s)、3.25 - 3.30 (1 H, m)、3.49 (1 H, ddd, J = 11.72, 11.72, 5.86 Hz)、3.89 (3 H, s)、3.90 (3 H, s)、5.23 (1 H, dd, J = 9.77, 3.42 Hz)、6.84 - 6.92 (3 H, m)

実施例 9

3 - ベンジル - 6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 9) の合成

実施例 8 と同様の手法で、ヨウ化メチルのかわりに臭化ベンジルを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 74.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10–2.22 (2 H, m)、3.21 (1 H, ddd,  $J=11.72, 5.86, 3.42$  Hz)、3.32–3.39 (1 H, m)、3.88 (3 H, s)、3.89 (3 H, s)、4.57 (1 H, d,  $J=15.13$  Hz)、4.68 (1 H, d,  $J=15.13$  Hz)、5.25 (1 H, dd,  $J=9.77, 2.93$  Hz)、6.84 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.88 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、6.92 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.28–7.38 (5 H, m)

### 実施例 10

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物 No. 10) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例 2 で製造した 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンを使用し、黄色固体の標記化合物 (収率 77.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57–1.65 (2 H, m)、1.79–1.96 (6 H, m)、2.13–2.24 (2 H, m)、3.03 (3 H, s)、3.25 (1 H, ddd,  $J=11.72, 5.86, 3.42$  Hz)、3.47 (1 H, ddd,  $J=11.72, 10.25, 5.86$  Hz)、3.84 (3 H, s)、4.79 (1 H, m)、5.21 (1 H, dd,  $J=9.77, 3.42$  Hz)、6.83–6.90 (3 H, m)



実施例 1 1

3 - (4 - ブロモベンジル) - 6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 11) の合成

実施例 10 と同様の手法で、ヨウ化メチルのかわりに 4 - ブロモベンジルブロミドを使用し、黄色油状の標記化合物 (収率 99.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 - 1.66 (2 H, m)、1.76 - 1.97 (6 H, m)、2.07 - 2.23 (2 H, m)、3.18 (1 H, ddd,  $J = 11.2, 3, 5.86, 3.91 \text{ Hz}$ )、3.33 (1 H, m)、3.84 (3 H, s)、4.49 (1 H, d,  $J = 15.14 \text{ Hz}$ )、4.60 (1 H, d,  $J = 15.14 \text{ Hz}$ )、4.78 (1 H, m)、5.23 (1 H, dd,  $J = 9.76, 2.93 \text{ Hz}$ )、6.82 - 6.88 (3 H, m)、7.21 (2 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、7.47 (2 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )

実施例 1 2

6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (2 - キノリンメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 12) の合成

実施例 2 で製造される 6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン 0.50 g (1.72 mM) の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 23 ml 溶液に水素化ナトリウム (60%) 0.15 g (3.78 mM) および 2 - クロロメチルキノリン塩酸塩 0.37 g (1.72 mM) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を注意深く氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、抽出液を無

水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{SiO}_2$ ：60%酢酸エチル／ヘキサンで溶出）により精製し、淡黄色固体の標記化合物0.63g（収率84.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）  $\delta$  1.56–1.61（2H, m）、1.78–1.95（6H, m）、2.13–2.25（2H, m）、3.39–3.44（1H, m）、3.50–3.57（1H, m）、3.84（3H, s）、4.78（1H, m）、4.83（1H, d,  $J=15.63\text{Hz}$ ）、4.96（1H, d,  $J=15.63\text{Hz}$ ）、5.30（1H, dd,  $J=9.28, 2.93\text{Hz}$ ）、6.84（1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ）、6.89–6.92（2H, m）、7.52–7.56（2H, m）、7.72（1H, t,  $J=7.81\text{Hz}$ ）、7.81（1H, d,  $J=7.81\text{Hz}$ ）、8.05（1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ）、8.16（1H, d,  $J=8.30\text{Hz}$ ）

### 実施例 13

6-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-3-（1-ナフタレンメチル）-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン（表1の化合物No. 13）の合成

実施例10と同様の手法で、ヨウ化メチルのかわりに1-クロロメチルナフタレンを使用し、淡黄色固体の標記化合物（収率36.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）  $\delta$  1.56–1.60（2H, m）、1.80–1.93（6H, m）、2.07–2.13（2H, m）、3.13–3.17（2H, m）、3.83（3H, s）、4.76（1H, m）、5.00（1H, d,

J = 15.13 Hz)、5.17 (1H, dd, J = 8.30, 3.90 Hz)、5.25 (1H, d, J = 15.13 Hz)、6.80 (1H, d, J = 7.81 Hz)、6.83 (1H, dd, J = 7.81, 1.46 Hz)、6.87 (1H, d, J = 1.46 Hz)、7.39 – 7.60 (4H, m)、7.83 (1H, d, J = 7.82 Hz)、7.89 (1H, d, J = 7.32 Hz)、8.20 (1H, d, J = 8.30 Hz)

#### 実施例 14

6 – (3 – シクロペンチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 3 – (4 – ピリジルメチル) – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オン (表 1 の化合物 No. 14) の合成

実施例 12 と同様の手法で、2 – クロロメチルキノリン塩酸塩のかわりに 4 – クロロメチルピリジル塩酸塩を使用し、黄色固体の標記化合物 (収率 81.0%) を得た。

<sup>1</sup>H – NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.59 – 1.65 (2H, m)、1.79 – 1.97 (6H, m)、2.16 – 2.28 (2H, m)、3.22 (1H, ddd, J = 11.23, 5.37, 3.91 Hz)、3.36 – 3.43 (1H, m)、3.85 (3H, s)、4.55 (1H, d, J = 15.63 Hz)、4.67 (1H, d, J = 15.63 Hz)、4.80 (1H, m)、5.29 (1H, dd, J = 9.76, 2.92 Hz)、6.85 (1H, d, J = 8.30 Hz)、6.87 – 6.91 (2H, m)、7.22 (2H, d, J = 4.88 Hz)、8.58 (2H, d, J = 4.88 Hz)

#### 実施例 15

6 – (3 – シクロペンチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 3 – (2 – ナフタレンメチル) – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H

－ 1, 3－オキサジン－ 2－オン（表 1 の化合物 No. 15）の合成

実施例 10 と同様の手法で、ヨウ化メチルのかわりに 2－ブロモメチルナフタレンを使用し、淡黄色固体の標記化合物（収率 100 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 – 1.61 (2 H, m)、1.78 – 1.94 (6 H, m)、2.10 – 2.18 (2 H, m)、3.23 (1 H, ddd,  $J = 11.7, 2.5, 3.7$  Hz)、3.35 (1 H, ddd,  $J = 11.7, 10.2, 5.3$  Hz)、3.84 (3 H, s)、4.73 (1 H, d,  $J = 15.1$  Hz)、4.78 (1 H, m)、4.82 (1 H, d,  $J = 15.1$  Hz)、5.25 (1 H, dd,  $J = 9.7, 3.4$  Hz)、6.83 (1 H, d,  $J = 8.3$  Hz)、6.87 (1 H, dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz)、6.90 (1 H, d,  $J = 1.9$  Hz)、7.46 – 7.51 (3 H, m)、7.73 (1 H, s)、7.80 – 7.84 (3 H, m)

実施例 16

6－（3－シクロペンチルオキシ－4－メトキシフェニル）－3－（2－ピリジルメチル）－2H－1, 3－オキサジン－2－オン（表 1 の化合物 No. 16）の合成

実施例 12 と同様の手法で、2－クロロメチルキノリン塩酸塩のかわりに 2－クロロメチルピリジン塩酸塩を使用し、黄色油状の標記化合物（収率 63.9 %）を得た。この化合物の精製はフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{Al}_2\text{O}_3$  ; 3 % 酢酸エチル / 塩化メチレンで溶出）により行った。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60 (2

H, m)、1.79-1.90 (6 H, m)、2.13-2.25 (2 H, m)、3.41 (1 H, d d d,  $J=11.72, 5.37, 3.91$  Hz)、3.50-3.57 (1 H, m)、3.84 (3 H, s)、4.67 (1 H, d,  $J=15.63$  Hz)、4.74 (1 H, d,  $J=15.63$  Hz)、4.78 (1 H, m)、5.27 (1 H, d d,  $J=9.77, 3.42$  Hz)、6.84 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.88 (1 H, d d,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、6.91 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.20-7.27 (1 H, m)、7.39-7.41 (1 H, d d,  $J=6.35, 3.42$  Hz)、7.66-7.71 (1 H, m)、8.54 (1 H, m)

#### 実施例 17

3-ブチル-6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 17) の合成

実施例 10 と同様の手法で、ヨウ化メチルのかわりにヨウ化ブチルを使用し、褐色油状の標記化合物 (収率 83.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3 H, t,  $J=7.33$  Hz)、1.35 (2 H, m,  $J=7.33$  Hz)、1.55-1.66 (4 H, m)、1.79-1.96 (6 H, m)、2.11-2.24 (2 H, m)、3.26 (1 H, d d d,  $J=11.72, 5.37, 3.91$  Hz)、3.31-3.47 (3 H, m)、3.84 (3 H, s)、4.79 (1 H, m)、5.20 (1 H, d d,  $J=9.76, 2.93$  Hz)、6.83 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.87 (1 H, d d,  $J=8.30, 1.47$  Hz)、6.89 (1 H, d,  $J=1.47$  Hz)

実施例 18

3-ベンゾイル-6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 18) の合成

実施例10と同様の手法で、ヨウ化メチルのかわりに塩化ベンゾイルを使用し、褐色油状の標記化合物 (収率40.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55-1.64 (2H, m)、1.80-1.96 (6H, m)、2.29-2.37 (1H, m)、2.44-2.50 (1H, m)、3.79-3.85 (1H, m)、3.86 (3H, s)、4.13 (1H, ddd,  $J=12.69, 6.35, 3.42$  Hz)、4.81 (1H, m)、5.42 (1H, dd,  $J=9.77, 2.45$  Hz)、6.88-6.95 (3H, m)、7.41 (2H, m)、7.48-7.50 (1H, m)、7.58 (2H, m)

実施例 19

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(エトキシカルボニルメチル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 19) の合成

実施例10と同様の手法で、ヨウ化メチルのかわりにブromo酢酸エチルを使用し、褐色油状の標記化合物 (収率78.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.32$  Hz)、1.59-1.62 (2H, m)、1.81-1.97 (6H, m)、2.24 (2H, m)、3.34 (1H, ddd,  $J=10.74, 4.39, 4.39$  Hz)、3.58 (1H, m)、3.84 (3H, s)、4.07 (1H,

d,  $J = 17.06 \text{ Hz}$ )、4.19 (1H, d,  $J = 17.06 \text{ Hz}$ )、4.23 (2H, q,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )、4.80 (1H, m)、5.30 (1H, t,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ )、6.85 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.89 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.96 \text{ Hz}$ )、6.91 (1H, d,  $J = 1.96 \text{ Hz}$ )

### 実施例 20

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジルメチル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 20) の合成

実施例12と同様の手法で、2-クロロメチルキノリン塩酸塩のかわりに3-クロロメチルピリジン塩酸塩を使用し、黄色油状の標記化合物 (収率59.2%) を得た。この化合物の精製は、フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ; 酢酸エチルから5%メタノール/酢酸エチルの範囲のグラジエントで溶出) により行った。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57-1.61 (2H, m)、1.77-1.95 (6H, m)、2.11-2.23 (2H, m)、3.22 (1H, ddd,  $J = 11.23, 5.37, 3.42 \text{ Hz}$ )、3.39 (1H, ddd,  $J = 11.23, 11.23, 5.37 \text{ Hz}$ )、3.83 (3H, s)、4.54 (1H, d,  $J = 15.13 \text{ Hz}$ )、4.66 (1H, d,  $J = 15.13 \text{ Hz}$ )、4.78 (1H, m)、5.24 (1H, dd,  $J = 9.77, 2.93 \text{ Hz}$ )、6.82-6.88 (3H, m)、7.29 (1H, dd,  $J = 7.81, 4.88 \text{ Hz}$ )、7.73 (1H, d,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ )、8.56 (1H, dd,  $J = 4.88, 1.47 \text{ Hz}$ )、8.57 (1H, d,  $J = 1.96 \text{ Hz}$ )

### 実施例 21

6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3, 6 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 21) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンのかわりに実施例 6 で製造した 6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンを使用し、黄色固体の標記化合物 (収率 99.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58 - 1.65 (2 H, m)、1.62 (3 H, s)、1.81 - 1.99 (6 H, m)、2.19 (1 H, ddd,  $J = 14.16, 11.23, 5.86 \text{ Hz}$ )、2.33 (1 H, ddd,  $J = 14.16, 4.88, 2.93 \text{ Hz}$ )、2.90 (3 H, s)、3.00 (1 H, ddd,  $J = 11.23, 11.23, 4.88 \text{ Hz}$ )、3.11 (1 H, ddd,  $J = 11.23, 5.86, 2.93 \text{ Hz}$ )、3.84 (3 H, s)、4.80 (1 H, m)、6.81 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、6.85 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.89 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )

実施例 22

6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - 3 - (4 - ピリジルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 22) の合成

実施例 21 と同様の手法で、ヨウ化メチルのかわりに 4 - クロロメチルピリジン塩酸塩を使用し、橙色固体の標記化合物 (収率 77.4%) を得た。この化合物の精製は、フラッシュクロマトグラフ



ィー (A 1<sub>2</sub> O<sub>3</sub> ; 酢酸エチルから 5 % メタノール / 酢酸エチルの範囲のグラジェントで溶出) により行った。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.59 (2 H, m)、1.65 (3 H, s)、1.81-1.94 (6 H, m)、2.22-2.28 (1 H, m)、2.42 (1 H, ddd, J = 14.16, 4.88, 2.44 Hz)、3.00-3.06 (2 H, m)、4.36 (1 H, d, J = 16.11 Hz)、4.61 (1 H, d, J = 16.11 Hz)、4.78 (1 H, m)、6.85 (2 H, s)、6.90 (2 H, d, J = 5.86 Hz)、6.94 (1 H, s)、8.43 (2 H, d, J = 5.86 Hz)

### 実施例 23

6-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表 1 の化合物 No. 23) の合成

(1) 4-メトキシ-3-フェネチルオキシベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、フェネチルアルコールを使用し、淡黄色油状の 4-メトキシ-3-フェネチルオキシベンズアルデヒド 2.88 g (収率 85.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.19 (2 H, t, J = 7.33 Hz)、4.28 (2 H, t, J = 7.33 Hz)、6.98 (1 H, d, J = 8.30 Hz)、7.23-7.35 (5 H, m)、7.40 (1 H, d, J = 1.96 Hz)、7.46 (1 H, dd, J = 8.30, 1.96 Hz)、9.83 (1 H, s)

(2) 3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)プロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 4-メトキシ-3-フェネチルオキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の 3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)プロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.70 (1 H, dd,  $J=16.60, 5.86$  Hz)、2.75 (1 H, dd,  $J=16.60, 6.83$  Hz)、3.17 (2 H, t,  $J=7.33$  Hz)、3.87 (3 H, s)、4.23 (1 H, t,  $J=7.33$  Hz)、4.95 (1 H, m)、6.85–6.93 (3 H, m)、7.22–7.34 (5 H, m)

(3) 6-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに 3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)プロピオノニトリルを使用し、褐色固体の標記化合物 (収率 68.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02–2.11 (1 H, m)、2.13–2.19 (1 H, m)、3.17 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、3.35–3.41 (1 H, m)、3.47 (1 H, ddd,  $J=11.23, 11.23, 4.88$  Hz)、3.87 (3 H, s)、4.20–4.24 (2 H, m)、5.24 (1 H, dd,  $J=9.76, 2.44$  Hz)、5.37 (1 H, broad s)、6.86–6.92 (3 H, m)

）、7. 22-7. 36（5 H, m）

#### 実施例 24

6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン（表1の化合物No. 24）の合成

（1）3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒドの合成

実施例4（1）と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、2-インダノールを使用し、淡黄色固体の3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド（収率62. 6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）  $\delta$  3. 25（2 H, dd,  $J=16. 60, 3. 42 \text{ Hz}$ ）、3. 46（2 H, dd,  $J=16. 60, 6. 35 \text{ Hz}$ ）、3. 90（3 H, s）、5. 26（1 H, m）、6. 98（1 H, d,  $J=8. 30 \text{ Hz}$ ）、7. 17-7. 21（2 H, m）、7. 22-7. 25（2 H, m）、7. 46-7. 49（2 H, m）、9. 87（1 H, s）

（2）3-ヒドロキシ-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロピオニトリルの合成

実施例1（1）と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の3-ヒドロキシ-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロピオニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）  $\delta$  2. 76（2 H, d,  $J=6. 35 \text{ Hz}$ ）、3. 23（2 H, dd,  $J=16. 60, 3. 90 \text{ Hz}$ ）、3. 39（2 H, ddd,  $J=16. 60$

, 6.35, 2.93 Hz)、3.81 (3H, s)、4.98 (1H, t, J=6.35 Hz)、5.20 (1H, m)、6.87 (1H, d, J=8.30 Hz)、6.93 (1H, dd, J=8.30, 1.95 Hz)、7.01 (1H, d, J=1.95 Hz)、7.16-7.24 (4H, m)

(3) 6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)~(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに3-ヒドロキシ-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロピオノニトリルを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率74.2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.08-2.16 (1H, m)、2.19-2.23 (1H, m)、3.24 (2H, dd, J=16.60, 3.42 Hz)、3.38 (2H, dd, J=16.60, 6.34 Hz)、3.38-3.68 (2H, m)、3.82 (3H, s)、5.21 (1H, m)、5.28 (1H, dd, J=10.25, 2.44 Hz)、5.43 (1H, broad s)、6.87-6.99 (3H, m)、7.16-7.25 (4H, m)

実施例25

6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン(表1の化合物No.25)の合成

実施例8と同様の手法で、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2

－オンのかわりに実施例 2 4 で製造した 6－[3－(2－インダニルオキシ)－4－メトキシフェニル]－3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－2 H－1, 3－オキサジン－2－オンを使用し、黄色固体の標記化合物（収率 1 0 0 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.16–2.23 (2 H, m)、3.05 (3 H, s)、3.23 (2 H, dd,  $J=16.60, 2.93$  Hz)、3.27 (1 H, ddd,  $J=11.72, 5.37, 3.42$  Hz)、3.37 (2 H, dd,  $J=16.60, 6.35$  Hz)、3.49 (1 H, ddd,  $J=11.72, 11.72, 5.86$  Hz)、3.81 (3 H, s)、5.18–5.24 (2 H, m)、6.86 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.93 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.96$  Hz)、6.96 (1 H, d,  $J=1.96$  Hz)、7.15–7.19 (2 H, m)、7.22–7.24 (2 H, m)

#### 実施例 2 6

6－(3－シクロペンチルオキシ－4－メトキシフェニル)－6－エチル－3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－2 H－1, 3－オキサジン－2－オン（表 1 の化合物 No. 2 6）の合成

(1) 3'－シクロペンチルオキシ－4'－メトキシプロピオフェノンの合成

実施例 6 (1) と同様の手法で、メチルマグネシウムブロミドのかわりにエチルマグネシウムブロミドを使用し、褐色油状の 3'－シクロペンチルオキシ－4'－メトキシプロピオフェノン（収率 81.2 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (3 H, t,  $J=7.32$  Hz)、1.57–1.68 (2 H, m)、1.76–2.04 (6 H, m)、2.96 (2 H, q,  $J=7.$

3.2 Hz)、3.91 (3H, s)、4.85 (1H, m)、6.88 (1H, d, J = 8.30 Hz)、7.53 (1H, d, J = 1.96 Hz)、7.57 (1H, dd, J = 8.30, 1.96 Hz)

(2) 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシバレロニトリルの合成

実施例1(1)と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3'-シクロペンチルオキシ-4'-メトキシプロピオフェノンを使用し、黄色油状の3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシバレロニトリルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.83 (3H, t, J = 7.32 Hz)、1.54-1.63 (2H, m)、1.82-1.95 (6H, m)、2.01 (2H, q, J = 7.32 Hz)、2.79 (1H, d, J = 16.60 Hz)、2.84 (1H, d, J = 16.60 Hz)、3.85 (3H, s)、4.80 (1H, m)、6.85 (1H, d, J = 8.30 Hz)、6.90 (1H, dd, J = 8.30, 1.95 Hz)、6.99 (1H, d, J = 1.95 Hz)

(3) 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-エチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)~(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシバレロニトリルを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率21.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (3 H, t,  $J = 7.33 \text{ Hz}$ )、1.60 (2 H, m)、1.82 – 1.98 (8 H, m)、2.14 (1 H, ddd,  $J = 11.72$ , 11.72, 5.37 Hz)、2.25 (1 H, d,  $J = 13.67 \text{ Hz}$ )、3.01 (1 H, ddd,  $J = 11.72$ , 11.72, 4.39 Hz)、3.21 – 3.24 (1 H, m)、3.84 (3 H, s)、4.79 (1 H, m)、5.18 (1 H, broad)、6.77 – 6.90 (3 H, m)

### 実施例 27

6 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 6 – (2 – チアゾリル) – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オン (表 1 の化合物 No. 27) の合成

(1) 3, 4 – ジメトキシフェニル 2 – チアゾリル ケトンの合成

ブチルリチウムのヘキサン溶液 (9.50 mM) を乾燥ジエチルエーテル 6.5 ml に溶解し  $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。この溶液に 2 – ブロモチアゾール 1.03 g (6.13 mM) の乾燥ジエチルエーテル 0.5 ml 溶液を滴加し、そのままの温度で 30 分間攪拌した後、3, 4 – ジメトキシベンゾニトリル 1.00 g (6.13 mM) の乾燥ジエチルエーテル 3.0 ml 溶液を加え、更に、6 時間攪拌した。得られた溶液に 1 N 塩酸 20 ml を注ぎ、室温まで戻し、30 分間攪拌した後、飽和重曹水を加えて中和し酢酸エチルで抽出した。次いで、有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を除去し、暗赤色固体の残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  : 50 %ヘキサン/塩化メチレンから 25 %ヘキサン/塩化メチレンの範囲のグラジェントで溶出) により精製した。真空下にて溶媒を除去

、乾燥し、赤色固体の 3, 4-ジメトキシフェニル 2-チアゾリル ケトン 0.71 g (収率 46.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.99 (6 H, s)、6.98 (1 H, d,  $J=8.79$  Hz)、7.70 (1 H, d,  $J=3.42$  Hz)、8.02 (1 H, d,  $J=1.96$  Hz)、8.08 (1 H, d,  $J=3.42$  Hz)、8.43 (1 H, dd,  $J=8.79, 1.96$  Hz)

(2) 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チアゾリル)プロピオニトリルの合成

実施例 1 と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3, 4-ジメトキシフェニル 2-チアゾリル ケトンを使用し、黄色油状の 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チアゾリル)プロピオニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.40 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、3.51 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、3.87 (6 H, s)、4.05 (1 H, broad s)、6.85 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、7.05 (1 H, dd,  $J=8.30, 2.44$  Hz)、7.13 (1 H, d,  $J=2.44$  Hz)、7.36 (1 H, d,  $J=3.42$  Hz)、7.76 (1 H, d,  $J=3.42$  Hz)

(3) 6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6-(2-チアゾリル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2



ーチアゾリル) プロピオノニトリルを使用し、黄色固体の標記化合物 (収率 38.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (1 H, ddd,  $J = 14.16, 7.82, 5.86$  Hz)、2.97 (1 H, ddd,  $J = 14.16, 5.86, 5.86$  Hz)、3.24 – 3.31 (1 H, m)、3.34 – 3.40 (1 H, m)、3.86 (3 H, s)、3.88 (3 H, s)、5.53 (1 H, broad s)、6.84 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、7.08 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、7.12 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)、7.35 (1 H, d,  $J = 2.93$  Hz)、7.77 (1 H, d,  $J = 2.93$  Hz)

#### 実施例 28

6 – (3 – シクロペンチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 3 – エチル – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オン (表 1 の化合物 No. 28) の合成

実施例 10 と同様の手法で、ヨウ化メチルのかわりにヨウ化エチルを使用し、黄色油状の標記化合物 (収率 98.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (3 H, t,  $J = 7.33$  Hz)、1.26 – 1.66 (2 H, m)、1.78 – 1.96 (6 H, m)、2.11 – 2.25 (2 H, m)、3.27 (1 H, ddd,  $J = 11.23, 5.37, 3.42$  Hz)、3.41 – 3.47 (1 H, m)、3.44 (2 H, q,  $J = 7.33$  Hz)、3.84 (3 H, s)、4.79 (1 H, m)、5.20 (1 H, dd,  $J = 9.77, 2.93$  Hz)、6.83 – 6.89 (3 H, m)

#### 実施例 29

6 – (3 – シクロペンチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 6 –

(2-チエニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-  
-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 29) の合成

(1) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 2-チ  
エニル ケトンの合成

実施例7 (1) と同様の手法で、フェニルリチウムのかわりに2-チエニルリチウムを使用し、黄色油状の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 2-チエニル ケトン (収率51.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.66 (2H, m)、1.80-2.03 (6H, m)、3.93 (3H, s)、4.85 (1H, m)、6.93 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、7.17 (1H, dd,  $J=4.40\text{ Hz}$ )、7.46 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )、7.54 (1H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )、7.68 (1H, d,  $J=4.40\text{ Hz}$ )、7.69 (1H, d,  $J=4.40\text{ Hz}$ )

(2) 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-  
-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニトリルの合  
成

実施例1 (1) と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 2-チエニル ケトンを使用し、黄色油状の3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53-1.61 (2H, m)、1.77-1.91 (6H, m)、3.26 (1H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、3.31 (1H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、3.85 (3H, s)、4.74 (1H, m)、

6. 85 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6. 96 (4 H, m)、  
7. 31 (1 H, dd,  $J = 4.88, 0.98 \text{ Hz}$ )

(3) 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-  
6-(2-チエニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-  
1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、  
3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-  
ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロピオノニトリルを使用し、  
褐色固体の標記化合物 (収率 35.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.59-1.61 (2 H, m)、1.81-1.91 (6 H, m)、2.66 (2 H, t,  $J = 5.86 \text{ Hz}$ )、3.20-3.26 (1 H, m)、3.35 (1 H, ddd,  $J = 11.23, 5.86, 2.44 \text{ Hz}$ )、3.84 (3 H, s)、4.76 (1 H, m)、5.46 (1 H, broad s)、6.85 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.94-6.97 (3 H, m)、6.99 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、7.28 (1 H, dd,  $J = 3.42, 3.42 \text{ Hz}$ )

### 実施例 30

6-ブチル-6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン (表 1 の化合物 No. 30) の合成

(1) 3'-シクロペンチルオキシ-4'-メトキシバレリオフェノンの合成

実施例 7 (1) と同様の手法で、フェニルリチウムのかわりにブチルリチウムを使用し、淡緑色油状の 3'-シクロペンチルオキシ

－4'－メトキシバレリオフェノン（収率78.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3 H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ )、1.41 (2 H, m)、1.60－1.64 (2 H, m)、1.71 (2 H, m)、1.79－2.00 (6 H, m)、2.91 (2 H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ )、3.90 (3 H, s)、4.85 (1 H, m)、6.87 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、7.53 (1 H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )、7.56 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )

(2) 3－(3－シクロペンチルオキシ－4－メトキシフェニル)

－3－ヒドロキシヘプタノニトリルの合成

実施例1(1)と同様の手法で、3,4－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3'－シクロペンチルオキシ－4'－メトキシバレリオフェノンを使用し、黄色油状の3－(3－シクロペンチルオキシ－4－メトキシフェニル)－3－ヒドロキシヘプタノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (3 H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ )、1.11－1.34 (4 H, m)、1.54－1.63 (2 H, m)、1.79－1.99 (8 H, m)、2.78 (1 H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、2.83 (1 H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、3.85 (3 H, s)、4.80 (1 H, m)、6.85 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6.90 (1 H, dd,  $J=8.30, 2.44\text{ Hz}$ )、6.98 (1 H, d,  $J=2.44\text{ Hz}$ )

(3) 6－ブチル－6－(3－シクロペンチルオキシ－4－メトキシフェニル)－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－1,3－オキサジン－2－オンの合成

実施例1(2)～(3)と同様の手法で、3－(3,4－ジメト

キシフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、  
3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 -  
ヒドロキシヘプタニトリルを使用し、無色固体の標記化合物 (収  
率 40.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.82 (3  
H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )、1.19 - 1.60 (6 H, m)、  
1.73 - 1.93 (8 H, m)、2.13 (1 H, ddd,  $J =$   
14.16, 11.72, 5.37 Hz)、2.22 - 2.25 (  
1 H, m)、2.99 (1 H, ddd,  $J = 11.72$ , 11.7  
2, 4.40 Hz)、3.11 - 3.21 (1 H, m)、3.84  
(3 H, s)、4.79 (1 H, m)、5.75 (1 H, b r o  
a d )、6.79 (1 H, dd,  $J = 8.30$ , 1.95 Hz)  
、6.84 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、6.85 (1 H, d  
,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )

### 実施例 31

6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 6 -  
(2 - チアゾリル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1,  
3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 31) の合成

(1) 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシベンゾニトリルの  
合成

3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド 13.  
00 g (59.02 mM) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 8.4  
6 g (118.04 mM) をピリジン 120 ml に溶解し、還流下  
23 時間攪拌した。得られた溶液を室温に戻し、水 100 ml を加  
えた後、酢酸エチルで抽出し、有機抽出液を無水硫酸マグネシウム  
で乾燥し、減圧下溶媒を除去し、緑色油状の残渣を得た。この残渣  
をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  : 20% 酢酸エチル /

ヘキサンで溶出)により精製した。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、無色油状の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド オキシム 14.57 gを得た。ここで得られた3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド オキシム 14.57 gを酢酸 130 mlに溶解し、還流下22時間攪拌した。得られた溶液を氷冷し、飽和重曹水を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を除去し、赤色固体の残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 25% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出)により精製した。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、黄緑色油状の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾニトリル 9.60 g (収率 75.2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55-1.69 (2 H, m)、1.79-2.05 (6 H, m)、3.89 (3 H, s)、4.76 (1 H, m)、6.88 (1 H, d, J = 8.30 Hz)、7.07 (1 H, d, J = 1.96 Hz)、7.25 (1 H, dd, J = 8.30, 1.96 Hz)

#### (2) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 2-チアゾリル ケトンの合成

実施例 27 (1)と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンゾニトリルのかわりに3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾニトリルを使用し、赤色油状の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 2-チアゾリル ケトン (収率 67.0%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.68 (2 H, m)、1.81-2.07 (6 H, m)、3.94 (3 H, s)、4.90 (1 H, m)、6.96 (1 H, d, J =

8. 79 Hz)、7. 68 (1 H, d,  $J = 2. 93$  Hz)、8. 05 (1 H, d,  $J = 1. 95$  Hz)、8. 07 (1 H, d,  $J = 2. 93$  Hz)、8. 36 (1 H, dd,  $J = 8. 79, 1. 95$  Hz)

(3) 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チアゾリル)プロピオニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 2-チアゾリル ケトンを使用し、黄色油状の 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チアゾリル)プロピオニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 54-1. 62 (2 H, m)、1. 79-1. 93 (6 H, m)、3. 38 (1 H, d,  $J = 16. 60$  Hz)、3. 50 (1 H, d,  $J = 16. 60$  Hz)、3. 73 (1 H, broad s)、3. 83 (3 H, s)、4. 75 (1 H, m)、6. 85 (1 H, d,  $J = 8. 30$  Hz)、7. 03 (1 H, dd,  $J = 8. 30, 2. 44$  Hz)、7. 09 (1 H, d,  $J = 2. 44$  Hz)、7. 37 (1 H, d,  $J = 3. 42$  Hz)、7. 77 (1 H, d,  $J = 3. 42$  Hz)

(4) 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-(2-チアゾリル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-

ヒドロキシー 3 - (2 - チアゾリル) プロピオニトリルを使用し、淡褐色固体の標記化合物 (収率 33.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58 - 1.80 (2 H, m)、1.85 - 1.93 (6 H, m)、2.65 (1 H, ddd,  $J = 13.68, 7.33, 5.86$  Hz)、2.91 (1 H, ddd,  $J = 13.68, 5.86, 5.86$  Hz)、3.24 - 3.26 (1 H, m)、3.32 - 3.36 (1 H, m)、3.82 (3 H, s)、4.77 (1 H, m)、6.57 (1 H, broad)、6.83 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、7.06 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.96$  Hz)、7.08 (1 H, d,  $J = 1.96$  Hz)、7.34 (1 H, d,  $J = 3.42$  Hz)、7.76 (1 H, d,  $J = 3.42$  Hz)

### 実施例 32

6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - [2 - (1 - ピペリジニル) エチル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 32) の合成

実施例 10 と同様の手法で、ヨウ化メチルかわりに 1 - (2 - ヨードエチル) ピペリジンを使用し、無色固体の標記化合物 (収率 78.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (2 H, m)、1.54 - 1.62 (6 H, m)、1.80 - 1.96 (6 H, m)、2.10 - 2.23 (2 H, m)、2.44 (4 H, m)、2.57 (2 H, m)、3.38 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 5.37, 3.90$  Hz)、3.43 - 3.56 (3 H, m)、3.84 (3 H, s)、4.79 (1 H, m)、5.21 (1 H, dd,  $J = 9.28, 2.93$  Hz)、6.83 - 6.8



9 (3 H, m)

### 実施例 3 3

6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 -  
[2 - (4 - モルホリノ) エチル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒド  
ロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 3  
3) の合成

実施例 10 と同様の手法で、ヨウ化メチルかわりに 4 - (2 - ヨードエチル) モルホリンを使用し、淡黄色油状の標記化合物 (収率 49.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58 - 1.62 (2 H, m)、1.80 - 1.96 (6 H, m)、2.11 - 2.24 (2 H, m)、2.50 (4 H, m)、2.59 (2 H, t,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ )、3.36 (1 H, ddd,  $J = 11.71, 5.37, 4.39 \text{ Hz}$ )、3.42 - 3.58 (1 H, m)、3.53 (2 H, t,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ )、3.69 (4 H, t,  $J = 4.39 \text{ Hz}$ )、3.84 (3 H, s)、4.79 (1 H, m)、5.22 (1 H, dd,  $J = 9.76, 2.93 \text{ Hz}$ )、6.83 - 6.89 (3 H, m)

### 実施例 3 4

3 - (1 - アセチル - 3 - メチル - 2 - インドリルメチル) - 6 -  
(3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3, 4,  
5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表  
1 の化合物 No. 3 4) の合成

実施例 10 と同様の手法で、ヨウ化メチルかわりに 1 - アセチル - 2 - ヨードメチル - 3 - メチルインドールを使用し、黄色固体の標記化合物 (収率 35.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (3

H, s)、1.58-1.60 (2H, m)、1.81-1.92 (6H, m)、2.05-2.19 (2H, m)、2.34 (3H, s)、3.32 (1H, ddd,  $J=11.72, 5.38, 2.93$  Hz)、3.49 (1H, ddd,  $J=11.72, 10.75, 5.38$  Hz)、3.83 (3H, s)、4.43 (1H, d,  $J=15.14$  Hz)、4.73-4.76 (1H, m)、4.76 (1H, d,  $J=15.14$  Hz)、5.19 (1H, dd,  $J=10.25, 2.44$  Hz)、6.80-6.85 (3H, m)、7.11 (1H, dd,  $J=7.81, 6.84$  Hz)、7.20 (1H, dd,  $J=7.81, 6.84$  Hz)、7.33 (1H, d,  $J=7.81$  Hz)、7.53 (1H, d,  $J=7.81$  Hz)

### 実施例 35

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-フリルメチル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 35) の合成

実施例10と同様の手法で、ヨウ化メチルかわりに2-ヨードメチルフランを使用し、淡黄色油状の標記化合物 (収率94.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-1.61 (2H, m)、1.78-1.96 (6H, m)、2.10-2.23 (2H, m)、3.34 (1H, ddd,  $J=11.72, 5.86, 3.42$  Hz)、3.44 (1H, ddd,  $J=11.72, 11.72, 5.37$  Hz)、3.84 (3H, s)、4.56 (1H, d,  $J=15.63$  Hz)、4.62 (1H, d,  $J=15.63$  Hz)、4.77 (1H, m)、5.21 (1H, dd,  $J=9.77, 2.93$  Hz)、6.33-6.35 (2

H, m)、6.82-6.88 (3 H, m)、7.38 (1 H, d, J = 0.97 Hz)

### 実施例 3 6

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-(3-ピリジル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表 1 の化合物 No. 36) の合成

(1) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 3-ピリジル ケトン の合成

実施例 3 1 (2) と同様の手法で、2-ブロモチアゾールのかわりに 3-ブロモピリジンを使用し、黄色固体の 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 3-ピリジル ケトン (収率 77.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.66 (2 H, m)、1.80-2.04 (6 H, m)、3.94 (3 H, s)、4.85 (1 H, m)、6.91 (1 H, d, J = 8.30 Hz)、7.36 (1 H, dd, J = 8.30, 1.95 Hz)、7.44 (1 H, dd, J = 7.82, 4.89 Hz)、7.47 (1 H, d, J = 1.95 Hz)、8.08 (1 H, ddd, J = 7.82, 1.95, 1.95 Hz)、8.79 (1 H, dd, J = 4.89, 1.95 Hz)、8.97 (1 H, d, J = 1.95 Hz)

(2) 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(3-ピリジル) プロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 3-ピリジル ケトンを使用し、黄色油状の 3-(3-シク

ロベンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(3-ピリジル)プロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-1.59 (2 H, m)、1.79-1.87 (6 H, m)、3.23 (1 H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、3.29 (1 H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、3.85 (3 H, s)、4.70 (1 H, m)、6.84-6.90 (3 H, m)、7.30 (1 H, dd,  $J=8.30, 4.88\text{ Hz}$ )、7.76 (1 H, ddd,  $J=8.30, 1.95, 1.95\text{ Hz}$ )、8.54 (1 H, dd,  $J=4.88, 1.95\text{ Hz}$ )、8.62 (1 H, s)

(3) 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-(3-ピリジル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)~(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(3-ピリジル)プロピオノニトリルを使用し、褐色固体の標記化合物(収率14.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57 (2 H, m)、1.79-1.87 (6 H, m)、2.58 (1 H, ddd,  $J=14.16, 7.33, 7.33\text{ Hz}$ )、2.70 (1 H, ddd,  $J=14.16, 5.37, 5.37\text{ Hz}$ )、3.28 (2 H, m)、3.83 (3 H, s)、4.73 (1 H, m)、6.45 (1 H, broad)、6.84 (1 H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ )、6.89-6.92 (2 H, m)、7.28 (1 H, dd,  $J=8.30, 4.88\text{ Hz}$ )、7.76 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )、8.52 (1 H, d,  $J=4.8$

8 Hz)、8.64 (1H, d,  $J = 1.95$  Hz)

### 実施例 37

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-ピラジニルメチル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 37)の合成

実施例10と同様の手法で、ヨウ化メチルかわりに2-ヨードメチルピラジンを使用し、黄色油状の標記化合物(収率24.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58-1.62 (2H, m)、1.78-1.96 (6H, m)、2.18-2.26 (2H, m)、3.46 (1H, ddd,  $J = 11.2, 5.37, 3.91$  Hz)、3.60 (1H, ddd,  $J = 11.23, 11.23, 5.37$  Hz)、3.84 (3H, s)、4.69 (1H, d,  $J = 15.62$  Hz)、4.76 (1H, d,  $J = 15.62$  Hz)、4.76-4.80 (1H, m)、5.29 (1H, dd,  $J = 9.28, 3.42$  Hz)、6.83-6.90 (3H, m)、8.52 (2H, s)、8.71 (1H, s)

### 実施例 38

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-チエニルメチル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 38)の合成

実施例10と同様の手法で、ヨウ化メチルかわりに2-ヨードメチルチオフェンを使用し、淡黄色油状の標記化合物(収率42.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.61 (2

H, m)、1.78-1.97 (6H, m)、2.06-2.23 (2H, m)、3.30 (1H, m)、3.42 (1H, m)、3.84 (3H, s)、4.72 (1H, d,  $J=15.14$  Hz)、4.77 (1H, m)、4.78 (1H, d,  $J=15.14$  Hz)、5.21 (1H, dd,  $J=9.76, 2.93$  Hz)、6.82-6.87 (3H, m)、6.97 (1H, dd,  $J=4.89, 3.42$  Hz)、7.04 (1H, d,  $J=3.42$  Hz)、7.26 (1H, d,  $J=4.89$  Hz)

### 実施例 39

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 39) の合成  
(1) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 2-ピリジル ケトンの合成

実施例 31 (2) と同様の手法で、2-ブロモチアゾールのかわりに2-ブロモピリジンを使用し、黄色油状の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 2-ピリジル ケトン (収率99.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58-1.66 (2H, m)、1.80-2.02 (6H, m)、3.92 (3H, s)、4.86 (1H, m)、6.90 (1H, d,  $J=8.79$  Hz)、7.47 (1H, ddd,  $J=7.81, 4.88, 0.98$  Hz)、7.72 (1H, d,  $J=1.96$  Hz)、7.72 (1H, dd,  $J=8.79, 1.96$  Hz)、7.89 (1H, ddd,  $J=7.81, 7.81, 1.95$  Hz)、7.98 (1H, d,  $J=7.81$  Hz)、8.71 (1H, d,  $J=4.88$  Hz)

(2) 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ピリジル)プロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル 3-ピリジル ケトンを使用し、黄色油状の 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ピリジル)プロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-1.58 (2 H, m)、1.79-1.89 (6 H, m)、3.26 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、3.34 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、3.82 (3 H, s)、4.73 (1 H, m)、5.69 (1 H, s)、6.82 (1 H, d,  $J=8.31$  Hz)、6.95 (1 H, dd,  $J=8.31, 1.95$  Hz)、7.00 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.25-7.29 (2 H, m)、7.35 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、7.72 (1 H, ddd,  $J=7.82, 7.82, 1.95$  Hz)、8.59 (1 H, d,  $J=4.89$  Hz)

(3) 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ピリジル)プロピオノニトリルを使用し、褐色固体の標記化合物 (収率 11.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57-1

. 59 (2 H, m)、1. 78 – 1. 94 (6 H, m)、2. 63 (1 H, d d d,  $J = 14. 16, 6. 84, 6. 84$  Hz)、2. 93 (1 H, d d d,  $J = 14. 16, 5. 86, 5. 86$  Hz)、3. 21 – 3. 24 (2 H, m)、3. 79 (3 H, s)、4. 75 (1 H, m)、6. 20 (1 H, broad)、6. 79 (1 H, d,  $J = 8. 78$  Hz)、7. 04 (1 H, d d,  $J = 8. 78, 2. 45$  Hz)、7. 07 (1 H, d,  $J = 2. 45$  Hz)、7. 18 (1 H, d d d,  $J = 5. 37, 5. 37, 2. 44$  Hz)、7. 65 – 7. 70 (2 H, m)、8. 56 (1 H, d,  $J = 5. 37$  Hz)

#### 実施例 40

6 – [3 – (2 – イングニルオキシ) – 4 – メトキシフェニル] – 6 – メチル – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オン (表 1 の化合物 No. 40) の合成

(1) 3 – (2 – イングニルオキシ) – 4 – メトキシアセトフェノンの合成

実施例 6 (1) と同様の手法で、3 – シクロペンチルオキシ – 4 – メトキシベンズアルデヒドのかわりに、実施例 24 (1) で製造した 3 – (2 – イングニルオキシ) – 4 – メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色固体の 3 – (2 – イングニルオキシ) – 4 – メトキシアセトフェノン (収率 75. 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2. 57 (3 H, s)、3. 24 (2 H, d d,  $J = 16. 60, 3. 42$  Hz)、3. 44 (1 H, d d,  $J = 16. 60, 6. 83$  Hz)、3. 88 (3 H, s)、5. 27 (1 H, m)、6. 89 (1 H, d,  $J = 8. 79$  Hz)、7. 17 – 7. 20 (2 H, m)、7. 22 – 7. 25 (2 H, m)、7. 59 (1 H, d d,  $J = 8. 79$



, 1.95 Hz)、7.60 (1H, d, J=1.95 Hz)

(2) 3-ヒドロキシ-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]ブチロニトリルの合成

実施例1(1)と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアセトフェノンを使用し、黄色油状の3-ヒドロキシ-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]ブチロニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76 (3H, s)、2.26 (1H, broad s)、2.78 (1H, d, J=16.60 Hz)、2.83 (1H, d, J=16.60 Hz)、3.24 (2H, dd, J=16.60, 3.91 Hz)、3.38 (2H, dd, J=16.60, 6.34 Hz)、3.82 (3H, s)、5.23 (1H, m)、6.87 (1H, d, J=8.30 Hz)、7.01 (1H, dd, J=8.30, 2.44 Hz)、7.12 (1H, d, J=2.44 Hz)、7.14-7.25 (4H, m)

(3) 6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)~(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3-ヒドロキシ-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]ブチロニトリルを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率45.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67 (3H, s)、2.12 (1H, ddd, J=14.16, 10.74

, 5. 37 Hz)、2. 29 (1H, ddd, J=14. 16, 4. 88, 4. 88 Hz)、3. 05 (1H, ddd, J=10. 74, 10. 74, 4. 88 Hz)、3. 21 (2H, ddd, J=16. 60, 6. 84, 3. 91 Hz)、3. 22-3. 30 (1H, m)、3. 37 (2H, ddd, J=16. 60, 6. 34, 1. 95 Hz)、3. 81 (3H, s)、5. 21 (1H, m)、5. 55 (1H, broad s)、6. 86 (1H, d, J=8. 30 Hz)、6. 91 (1H, dd, J=8. 30, 1. 95 Hz)、6. 96 (1H, d, J=1. 95 Hz)、7. 15-7. 23 (4H, m)

#### 実施例 4 1

6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン(表1の化合物No. 41)の合成

(1) 4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、5-フェニルペンタノールを使用し、淡黄色固体の 4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンズアルデヒド(収率 81. 4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 47-1. 59 (2H, m)、1. 67-1. 75 (2H, m)、1. 87-1. 94 (2H, m)、2. 65 (2H, t, J=7. 81 Hz)、3. 94 (3H, s)、4. 07 (2H, t, J=6. 83 Hz)、6. 96-7. 56 (8H, m)、9. 84 (1H, s)

(2) 3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]プロピオニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]プロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.53 (2 H, m)、1.68-1.72 (2 H, m)、1.83-1.90 (2 H, m)、2.64 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、2.70 (1 H, dd,  $J=16.60, 6.35$  Hz)、2.72 (1 H, dd,  $J=16.60, 6.35$  Hz)、3.85 (3 H, s)、4.01 (2 H, t,  $J=6.35$  Hz)、4.96 (1 H, t,  $J=6.35$  Hz)、6.85 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.90 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.96$  Hz)、6.93 (1 H, d,  $J=1.96$  Hz)、7.18-7.30 (5 H, m)

(3) 6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]プロピオノニトリルを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 44.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48-1.58 (2 H, m)、1.67-1.74 (2 H, m)、1.85-1.92 (2 H, m)、2.06-2.13 (1 H, m)、2.17-2.19 (1 H, m)、2.65 (2 H, t,  $J=7.33$

H z)、3.37-3.42 (1H, m)、3.44-3.51 (1H, m)、3.90 (3H, s)、4.01 (2H, t, J=6.84 Hz)、5.26 (1H, dd, J=9.77, 2.44 Hz)、5.60 (1H, broad s)、6.84-6.91 (3H, m)、7.16-7.30 (5H, m)

#### 実施例 4 2

6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 42) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例 4 1 で製造した 6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンを使用し、褐色油状の標記化合物 (収率 75.9%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49-1.56 (2H, m)、1.66-1.74 (2H, m)、1.84-1.92 (2H, m)、2.14-2.21 (2H, m)、2.64 (2H, t, J=7.81 Hz)、3.04 (3H, s)、3.25 (1H, ddd, J=11.72, 5.37, 3.42 Hz)、3.44-3.51 (1H, m)、3.85 (3H, s)、4.01 (2H, t, J=6.83 Hz)、5.21 (1H, dd, J=9.76, 3.42 Hz)、6.83-6.90 (3H, m)、7.16-7.29 (5H, m)

#### 実施例 4 3

3,6-ジメチル-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-

－オキサジン－2－オン（表1の化合物No. 43）の合成

実施例8と同様の手法で、6－（3，4－ジメトキシフェニル）－3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－1，3－オキサジン－2－オンのかわりに実施例40で製造した6－〔3－（2－インダニルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－6－メチル－3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－1，3－オキサジン－2－オンを使用し、黄色油状の標記化合物（収率98.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (3 H, s)、2.20 (1 H, ddd,  $J=13.67, 10.74, 5.86$  Hz)、2.33 (1 H, ddd,  $J=13.67, 4.88, 3.41$  Hz)、2.93 (3 H, s)、3.02 (1 H, ddd,  $J=11.72, 10.74, 4.88$  Hz)、3.14 (1 H, ddd,  $J=11.72, 5.86, 3.41$  Hz)、3.23 (2 H, dd,  $J=16.60, 3.91$  Hz)、3.38 (2 H, ddd,  $J=16.60, 6.35, 6.35$  Hz)、3.81 (3 H, s)、5.21 (1 H, m)、6.86 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.89 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、6.94 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.16－7.20 (2 H, m)、7.22－7.23 (2 H, m)

実施例446－（4－メトキシ－3－フェネチルオキシフェニル）－3－メチル－3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－1，3－オキサジン－2－オン（表1の化合物No. 44）の合成

実施例8と同様の手法で、6－（3，4－ジメトキシフェニル）－3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－1，3－オキサジン－2－オンのかわりに実施例23で製造した6－（4－メトキシ－3－フェネチルオキシフェニル）－3，4，5，6－テトラヒドロ－2

H-1, 3-オキサジン-2-オンを使用し、黄色固体の標記化合物（収率91.0%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.11-2.18 (2H, m)、3.03 (3H, s)、3.16 (2H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ )、3.24 (1H, ddd,  $J=11.72, 5.37, 3.41\text{ Hz}$ )、3.46 (1H, ddd,  $J=11.72, 10.74, 5.86\text{ Hz}$ )、3.86 (3H, s)、4.21 (2H, ddd,  $J=7.81, 7.81, 2.93\text{ Hz}$ )、5.18 (1H, dd,  $J=9.77, 3.41\text{ Hz}$ )、6.84-6.90 (3H, m)、7.22-7.34 (5H, m)

#### 実施例 45

6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン（表1の化合物No. 45）の合成

(1) 4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)アセトフェノンの合成

実施例6(1)と同様の手法で、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドのかわりに実施例41(1)で製造した4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)アセトフェノン（収率97.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.57 (2H, m)、1.67-1.73 (2H, m)、1.86-1.92 (2H, m)、2.56 (3H, s)、2.65 (2H, t,  $J=7.82\text{ Hz}$ )、3.92 (3H, s)、4.07 (2H, t,  $J=6.83\text{ Hz}$ )、6.88 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、7.16-7.30 (5H, m)、7.51 (1H, d,

$J = 1.96 \text{ Hz}$ )、 $7.56$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 8.30, 1.96 \text{ Hz}$ )

(2) 3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]ブチロニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)アセトフェノンを使用し、黄色油状の 3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]ブチロニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $1.50-1.59$  ( $2 \text{ H}$ ,  $m$ )、 $1.69-1.75$  ( $2 \text{ H}$ ,  $m$ )、 $1.75$  ( $3 \text{ H}$ ,  $s$ )、 $1.85-1.91$  ( $2 \text{ H}$ ,  $m$ )、 $2.20$  ( $1 \text{ H}$ ,  $broad s$ )、 $2.65$  ( $2 \text{ H}$ ,  $t$ ,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ )、 $2.76$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、 $2.82$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、 $3.86$  ( $3 \text{ H}$ ,  $s$ )、 $4.02$  ( $2 \text{ H}$ ,  $t$ ,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ )、 $6.85$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、 $6.96$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、 $7.05$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、 $7.16-7.30$  ( $5 \text{ H}$ ,  $m$ )

(3) 6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]ブチロニトリルを使用し、黄色油状の標記化合物 (収率  $52.9\%$ ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47-1.55 (2 H, m)、1.65 (3 H, s)、1.68-1.73 (2 H, m)、1.85-1.91 (2 H, m)、2.12 (1 H, ddd,  $J=14.16, 10.25, 5.37$  Hz)、2.29 (1 H, ddd,  $J=14.16, 4.40, 4.40$  Hz)、2.64 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、3.05 (1 H, ddd,  $J=11.23, 10.25, 4.40$  Hz)、3.25 (1 H, ddd,  $J=11.23, 5.37, 4.40$  Hz)、3.85 (3 H, s)、5.31 (1 H, broad s)、6.85 (2 H, s)、6.90 (1 H, s)、7.15-7.29 (5 H, m)

#### 実施例 46

6-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物 No. 46) の合成

##### (1) 4-メトキシ-3-フェネチルオキシアセトフェノンの合成

実施例 6 (1) と同様の手法で、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドのかわりに実施例 23 (1) で製造した 4-メトキシ-3-フェネチルオキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の 4-メトキシ-3-フェネチルオキシアセトフェノン (収率 89.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.55 (3 H, s)、3.18 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、3.94 (3 H, s)、4.27 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、6.90 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、7.25-7.33 (5 H, m)、7.51 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.58 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)



(2) 3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)ブチロニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、4-メトキシ-3-フェネチルオキシアセトフェノンを使用し、黄色油状の 3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)ブチロニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.72 (3 H, s)、2.74 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、2.78 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、3.17 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、3.87 (3 H, s)、4.24 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、6.86 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.97 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、7.00 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.22-7.35 (5 H, m)

(3) 6-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)-6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)ブチロニトリルを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 74.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63 (3 H, s)、2.09 (1 H, ddd,  $J=14.16, 11.24, 5.37$  Hz)、2.24 (1 H, ddd,  $J=14.16, 4.40, 3.90$  Hz)、3.01 (1 H, ddd,  $J=11.24, 11.24, 4.40$  Hz)、3.15 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、3.20-3.25 (1 H, m)、3.86 (3 H,

s)、4. 21 (2 H, m)、5. 66 (1 H, broad s)、6. 82-6. 89 (3 H, m)、7. 21-7. 34 (5 H, m)

#### 実施例 4 7

3, 6-ジメチル-6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 47) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例 4 5 で製造した6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンを使用し、黄色油状の標記化合物 (収率86. 0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 47-1. 57 (2 H, m)、1. 61 (3 H, s)、1. 65-1. 73 (2 H, m)、1. 83-1. 90 (2 H, m)、2. 18 (1 H, ddd,  $J=13. 67, 10. 74, 5. 86$  Hz)、2. 33 (1 H, ddd,  $J=13. 67, 4. 88, 3. 42$  Hz)、2. 66 (2 H, t,  $J=7. 32$  Hz)、2. 90 (3 H, s)、3. 01 (1 H, ddd,  $J=11. 72, 10. 74, 4. 88$  Hz)、3. 12 (1 H, ddd,  $J=11. 72, 5. 86, 3. 42$  Hz)、3. 85 (3 H, s)、4. 00 (2 H, t,  $J=6. 83$  Hz)、6. 81-6. 88 (3 H, m)、7. 15-7. 29 (5 H, m)

#### 実施例 4 8

3, 6-ジメチル-6-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサ

ジン-2-オン（表1の化合物No. 48）の合成

実施例8と同様の手法で、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例46で製造した6-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンを使用し、褐色油状の標記化合物（収率71.0%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60 (3 H, s)、2.17 (1 H, ddd,  $J=14.16, 11.23, 5.86$  Hz)、2.30 (1 H, ddd,  $J=14.16, 4.88, 3.91$  Hz)、2.89 (3 H, s)、2.99 (1 H, ddd,  $J=11.23, 11.23, 4.88$  Hz)、3.10 (1 H, ddd,  $J=11.23, 5.86, 3.91$  Hz)、3.15 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、3.86 (3 H, s)、4.21 (2 H, m)、6.85-6.86 (3 H, m)、7.21-7.34 (5 H, m)

実施例49

6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン（表1の化合物No. 49）の合成

実施例8と同様の手法で、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例4で製造した6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンを使用し、淡黄色固体の標記化合物（収率73.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.33-0

. 37 (2 H, m)、0.62-0.67 (2 H, m)、1.30-1.37 (1 H, m)、2.12-2.24 (2 H, m)、3.04 (3 H, s)、3.26 (1 H, d d d,  $J=11.72, 5.86, 3.42$  Hz)、3.48 (1 H, d d d,  $J=11.72, 10.26, 5.86$  Hz)、3.85 (2 H, d,  $J=6.83$  Hz)、3.88 (3 H, s)、5.21 (1 H, d d,  $J=9.77, 3.42$  Hz)、6.85 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.86 (1 H, d d,  $J=8.30, 1.47$  Hz)、6.91 (1 H, d,  $J=1.47$  Hz)

#### 実施例 50

6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 50) の合成

(1) 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシアセトフェノンの合成

実施例6(1)と同様の手法で、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドのかわりに実施例4(1)で製造した3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色固体の3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシアセトフェノン(収率92.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.35-0.39 (2 H, m)、0.64-0.68 (2 H, m)、1.32-1.39 (1 H, m)、2.56 (3 H, s)、3.91 (2 H, d,  $J=6.83$  Hz)、3.95 (3 H, s)、6.89 (1 H, d,  $J=8.79$  Hz)、7.51 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.57 (1 H, d d,  $J=8.79, 1.95$  Hz)

(2) 3-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェ

ニル) - 3 - ヒドロキシブチロニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3 - シクロプロピルメチルオキシ - 4 - メトキシアセトフェノンを使用し、黄色油状の 3 - (3 - シクロプロピルメチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシブチロニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.34 - 0.38 (2 H, m)、0.63 - 0.67 (2 H, m)、1.30 - 1.38 (1 H, m)、1.76 (3 H, s)、2.77 (1 H, d,  $J = 16.61 \text{ Hz}$ )、2.83 (1 H, d,  $J = 16.61 \text{ Hz}$ )、3.88 (3 H, s)、3.88 (2 H, d,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ )、6.86 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.97 (1 H, dd,  $J = 8.30, 2.44 \text{ Hz}$ )、7.06 (1 H, d,  $J = 2.44 \text{ Hz}$ )

(3) 6 - (3 - シクロプロピルメチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3 - (3 - シクロプロピルメチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシブチロニトリルを使用し、無色固体の標記化合物 (収率 58.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.33 - 0.37 (2 H, m)、0.61 - 0.66 (2 H, m)、1.29 - 1.34 (1 H, m)、1.66 (3 H, s)、2.13 (1 H, ddd,  $J = 13.67, 10.75, 5.37 \text{ Hz}$ )、2.30 (1 H, ddd,  $J = 13.67, 4.88, 4.88 \text{ Hz}$ )、

3. 06 (1 H, d d d,  $J = 10.75, 10.75, 4.88$  Hz)、3. 23 – 3. 28 (1 H, m)、3. 84 – 3. 86 (2 H, m)、3. 87 (3 H, s)、5. 30 (1 H, broad)、6. 86 – 6. 91 (3 H, m)

#### 実施例 5 1

6 – (3 – シクロプロピルメチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 3, 6 – ジメチル – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オン (表 1 の化合物 No. 51) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オンのかわりに実施例 50 で製造した 6 – (3 – シクロプロピルメチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 6 – メチル – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オンを使用し、淡褐色油状の標記化合物 (収率 94. 7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0. 33 – 0. 37 (2 H, m)、0. 61 – 0. 66 (2 H, m)、1. 28 – 1. 35 (1 H, m)、1. 61 (3 H, s)、2. 19 (1 H, d d d,  $J = 13.68, 11.72, 5.86$  Hz)、2. 34 (1 H, d d d,  $J = 13.68, 4.88, 3.42$  Hz)、2. 90 (3 H, s)、3. 02 (1 H, d d d,  $J = 11.72, 11.72, 4.88$  Hz)、3. 12 (1 H, d d d,  $J = 11.72, 5.86, 3.42$  Hz)、3. 85 (2 H, d,  $J = 6.83$  Hz)、3. 87 (3 H, s)、6. 85 – 6. 90 (3 H, m)

#### 実施例 5 2

6 – (3 – ブトキシ – 4 – メトキシフェニル) – 6 – メチル – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オン

(表 1 の化合物 No. 52) の合成(1) 3-ブトキシ-4-メトキシアセトフェノンの合成

実施例 6 (1) と同様の手法で、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドのかわりに 3-ブトキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の 3-ブトキシ-4-メトキシアセトフェノン (収率 97.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (2 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )、1.48–1.58 (2 H, m)、1.81–1.88 (2 H, m)、2.56 (3 H, s)、3.93 (3 H, s)、4.08 (2 H, t,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、6.88 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、7.52 (1 H, d,  $J = 1.96 \text{ Hz}$ )、7.56 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.96 \text{ Hz}$ )

(2) 3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシブチロニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-ブトキシ-4-メトキシアセトフェノンを使用し、黄色油状の 3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシブチロニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (2 H, t,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ )、1.51 (2 H, m)、1.76 (3 H, s)、1.84 (2 H, m)、2.77 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、2.83 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、3.86 (3 H, s)、4.04 (2 H, t,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ )、6.85 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.97 (1 H, dd,  $J = 8.30, 2.44 \text{ Hz}$ )、7.07 (1 H, d,  $J = 2.44 \text{ Hz}$ )

(3) 6-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシブチロニトリルを使用し、褐色固体の標記化合物 (収率 32.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 (2 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )、1.49 (2 H, m)、1.66 (3 H, s)、1.82 (2 H, m)、2.13 (1 H, ddd,  $J = 13.67, 10.25, 5.38 \text{ Hz}$ )、2.31 (1 H, ddd,  $J = 13.67, 4.40, 4.40 \text{ Hz}$ )、3.06 (1 H, ddd,  $J = 11.23, 10.25, 4.40 \text{ Hz}$ )、3.23-3.30 (1 H, m)、3.86 (3 H, s)、4.02 (2 H, t,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、5.15 (1 H, broad s)、6.85-6.91 (3 H, m)

実施例 5 3

6-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン (表 1 の化合物 No. 53) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例 3 で製造した 6-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 81.7%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (3 H, t,  $J=7.32$  Hz)、1.45–1.54 (2 H, m)、1.79–1.85 (2 H, m)、2.13–2.24 (2 H, m)、3.04 (3 H, s)、3.26 (1 H, ddd,  $J=11.23, 5.85, 3.42$  Hz)、3.48 (1 H, m)、3.86 (3 H, s)、4.02 (2 H, t,  $J=6.83$  Hz)、5.21 (1 H, dd,  $J=9.76, 3.41$  Hz)、6.83–6.91 (3 H, m)

#### 実施例 5 4

6-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3,6-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表 1 の化合物 No. 54) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例 52 で製造した 6-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンを使用し、淡黄色油状の標記化合物 (収率 92.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 (3 H, t,  $J=7.33$  Hz)、1.45–1.54 (2 H, m)、1.62 (3 H, s)、1.78–1.85 (2 H, m)、2.19 (1 H, ddd,  $J=13.67, 11.72, 5.86$  Hz)、2.34 (1 H, ddd,  $J=13.67, 4.88, 3.42$  Hz)、2.90 (3 H, s)、3.02 (1 H, ddd,  $J=11.72, 11.72, 4.88$  Hz)、3.12 (1 H, ddd,  $J=11.72, 5.86, 3.42$  Hz)、3.86 (3 H, s)、4.02 (2 H, t,  $J=6.83$  Hz)、6.82 (1 H

, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )

### 実施例 55

6-[4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン(表1の化合物No. 55)の合成

(1) 4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]ベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、2-(2-ピリジル)エタノールを使用し、無色固体の 4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]ベンズアルデヒド(収率 83.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.36 (2H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 3.94 (3H, s), 4.48 (2H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J = 7.32, 4.88 \text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ ), 7.45-7.47 (2H, m), 7.63 (1H, ddd,  $J = 7.81, 7.81, 1.95 \text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J = 4.88 \text{ Hz}$ ), 9.83 (1H, s)

(2) 3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]フェニル]プロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]ベンズアルデヒドを使用し、褐色油状の 3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]フェニル]プロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.68–2.79 (2H, m)、3.14 (1H, broad s)、3.30 (2H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ )、3.83 (3H, s)、4.39 (2H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ )、4.96 (1H, t,  $J=6.35\text{ Hz}$ )、6.85 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6.93 (1H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )、6.98 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )、7.15 (1H, dd,  $J=7.82, 4.88\text{ Hz}$ )、7.29 (1H, d,  $J=7.82\text{ Hz}$ )、7.63 (1H, ddd,  $J=7.82, 7.82, 1.96\text{ Hz}$ )、8.51 (1H, m)

(3) 6-[4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)～(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]フェニル]プロピオノニトリルを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率25.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.04–2.17 (2H, m)、3.33 (2H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ )、3.39–3.69 (2H, m)、3.84 (3H, s)、4.42 (2H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ )、5.27 (1H, m)、6.86 (1H, d,  $J=8.31\text{ Hz}$ )、6.91–6.94 (2H, m)、7.15 (1H, m)、7.30 (1H, d,  $J=7.82\text{ Hz}$ )、7.62 (1H, t,  $J=7.82\text{ Hz}$ )、8.56 (1H, d,  $J=3.90\text{ Hz}$ )

実施例 56

6 - [4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] フェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 56) の合成  
(1) 4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、1 - フェニルシクロプロピルメタノールを使用し、黄色油状の 4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンズアルデヒド (収率 74.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 - 1.02 (2 H, m)、1.04 - 1.07 (2 H, m)、3.90 (3 H, s)、4.13 (2 H, s)、6.93 (1 H, d,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ )、7.19 - 7.23 (1 H, m)、7.28 - 7.31 (3 H, m)、7.41 - 7.45 (3 H, m)、9.79 (1 H, s)

(2) 3 - ヒドロキシ - 3 - [4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] フェニル] プロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンズアルデヒドを使用し、褐色油状の 3 - ヒドロキシ - 3 - [4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] フェニル] プロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 - 1.00 (2 H, m)、1.02 - 1.05 (2 H, m)、2.38 (1 H, broad s)、2.61 (1 H, dd,  $J = 16.60, 5.86 \text{ Hz}$ )、2.66 (1 H, dd,  $J = 16.60, 5$

. 86)、3.79 (3H, s)、4.09 (2H, s)、4.83 (1H, t,  $J = 5.86$  Hz)、6.73 (1H, d,  $J = 1.96$  Hz)、6.81 (1H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.84 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.96$  Hz)、7.18 – 7.22 (1H, m)、7.25 – 7.31 (2H, m)、7.42 – 7.45 (2H, m)

(3) 6 – [4 – メトキシ – 3 – [(1 – フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル] – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オンの合成

実施例1(2)～(3)と同様の手法で、3 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 3 – ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに3 – ヒドロキシ – 3 – [4 – メトキシ – 3 – [(1 – フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]プロピオノニトリルを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率55.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 – 1.00 (2H, m)、1.03 – 1.06 (2H, m)、1.98 – 2.05 (1H, m)、2.08 – 2.14 (1H, m)、3.33 – 3.37 (1H, m)、3.40 – 3.47 (1H, m)、3.80 (3H, s)、4.10 (2H, s)、5.19 (1H, dd,  $J = 10.24, 2.93$  Hz)、5.65 (1H, broad s)、6.79 (1H, d,  $J = 1.95$  Hz)、6.83 (1H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.86 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、7.18 – 7.21 (1H, m)、7.27 – 7.31 (2H, m)、7.43 – 7.45 (2H, m)

#### 実施例 57

6 – [4 – メトキシ – 3 – [(1 – フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル] – 3 – メチル – 3, 4, 5, 6 – テトラヒド

ロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 57) の合成

実施例8と同様の手法で、6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例56で製造した6-[4-メトキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンを使用し、褐色油状の標記化合物(収率91.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97-1.00 (2H, m)、1.03-1.06 (2H, m)、2.06-2.14 (2H, m)、3.03 (3H, s)、3.22 (1H, ddd,  $J=11.72, 5.37, 2.93$  Hz)、3.44 (1H, ddd,  $J=11.72, 10.74, 5.85$  Hz)、3.79 (3H, s)、4.09 (2H, s)、5.14 (2H, dd,  $J=9.77, 2.93$  Hz)、6.78 (1H, d,  $J=1.96$  Hz)、6.81 (1H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.85 (1H, dd,  $J=8.30, 1.96$  Hz)、7.18-7.22 (1H, m)、7.27-7.31 (2H, m)、7.42-7.45 (2H, m)

実施例58

6-[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 58) の合成

(1) 3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、ジベンゾスベロールを使用し、淡黄色固体の 3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン - 5 - イルオキシ) - 4 - メトキシベンズアルデヒド (収率 51.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.15 - 3.21 (2 H, m)、3.55 - 3.62 (2 H, m)、3.96 (3 H, s)、6.37 (1 H, s)、6.98 (1 H, d,  $J = 8.31 \text{ Hz}$ )、7.11 - 7.22 (6 H, m)、7.34 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、7.43 - 7.47 (3 H, m)、9.74 (1 H, s)

(2) 3 - [3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a, d] シクロペンテン - 5 - イルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン - 5 - イルオキシ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の 3 - [3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a, d] シクロペンテン - 5 - イルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.09 (1 H, d,  $J = 2.93 \text{ Hz}$ )、2.49 (1 H, dd,  $J = 16.60, 5.86 \text{ Hz}$ )、2.56 (1 H, dd,  $J = 16.60, 6.83 \text{ Hz}$ )、3.10 - 3.16 (2 H, m)、3.60 - 3.66 (2 H, m)、3.89 (3 H, s)、4.81 (1 H, m)、6.17 (1 H, s)、6.71 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )

z)、6.88 (1H, d, J=8.30 Hz)、6.94 (1H, dd, J=8.30, 1.95 Hz)、7.11-7.22 (6H, m)、7.38 (2H, dd, J=7.32, 3.41 Hz)  
(3) 6-[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)～(3)と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに3-[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロペンテン-5-イルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、黄色固体の標記化合物(収率22.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.73-1.88 (1H, m)、1.89-1.95 (1H, m)、3.05-3.14 (3H, m)、3.24 (1H, ddd, J=11.23, 11.23, 4.89 Hz)、3.57-3.68 (2H, m)、3.84 (3H, s)、5.08 (1H, dd, J=9.76, 2.93 Hz)、6.19 (1H, s)、6.62 (1H, broad s)、6.69 (1H, d, J=1.96 Hz)、6.84 (1H, d, J=8.30 Hz)、6.90 (1H, dd, J=8.30, 1.96 Hz)、7.08-7.19 (6H, m)、7.38 (2H, d, J=7.32 Hz)

#### 実施例59

6-[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジ



ン-2-オン（表1の化合物No. 59）の合成

実施例8と同様の手法で、6-（3，4-ジメトキシフェニル）-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例58で製造した6-〔3-（10，11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔a，d〕シクロヘプテン-5-イルオキシ）-4-メトキシフェニル〕-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オンを使用し、淡黄色固体の標記化合物（収率77.0%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， $\text{CDCl}_3$ ）  $\delta$  1.89-1.97（1H，m）、1.99-2.05（1H，m）、2.98（3H，s）、3.08-3.18（3H，m）、3.34（1H，ddd， $J=11.23$ ，9.77，5.37Hz）、3.57-3.68（2H，m）、3.88（3H，s）、5.08（1H，dd， $J=9.28$ ，2.45Hz）、6.19（1H，s）、6.68（1H，d， $J=1.95$ Hz）、6.87（1H，d， $J=8.30$ Hz）、6.92（1H，dd， $J=8.30$ ，1.95Hz）、7.10-7.22（6H，m）、7.39（2H，d， $J=7.32$ Hz）

実施例60

6-〔3-〔3-（4-ベンジル-1-ピペラジニル）プロポキシ〕-4-メトキシフェニル〕-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オン（表1の化合物No. 60）の合成

（1）3-〔3-（4-ベンジル-1-ピペラジニル）プロポキシ〕-4-メトキシベンズアルデヒドの合成

実施例4（1）と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、3-（4-ベンジル-1-ピペラジニル）プロパノール

を使用し、褐色油状の 3 - [ 3 - ( 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル ) プロポキシ ] - 4 - メトキシベンズアルデヒド ( 収率 52.2 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  2.04 ( 2 H, m )、2.46 - 2.55 ( 8 H, m )、2.53 ( 2 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$  )、3.52 ( 2 H, s )、3.94 ( 3 H, s )、4.14 ( 2 H, t,  $J = 6.35 \text{ Hz}$  )、6.97 ( 1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$  )、7.28 - 7.33 ( 5 H, m )、7.42 ( 1 H, d,  $J = 1.46 \text{ Hz}$  )、7.55 - 7.57 ( 1 H, m )、9.84 ( 1 H, s )

( 2 ) 3 - [ 3 - [ 3 - ( 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル ) プロポキシ ] - 4 - メトキシフェニル ] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 1 ( 1 ) と同様の手法で、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3 - [ 3 - ( 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル ) プロポキシ ] - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の 3 - [ 3 - [ 3 - ( 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル ) プロポキシ ] - 4 - メトキシフェニル ] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  2.02 ( 2 H, m )、2.45 - 2.54 ( 8 H, m )、2.52 ( 2 H, t,  $J = 6.84 \text{ Hz}$  )、2.74 - 2.77 ( 2 H, m )、3.51 ( 2 H, s )、3.85 ( 3 H, s )、4.07 ( 2 H, t,  $J = 6.83 \text{ Hz}$  )、4.97 ( 1 H, m )、6.86 ( 1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$  )、6.91 ( 1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$  )、6.97 ( 1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$  )、7.30 - 7.32 ( 5 H, m )

(3) 6-[3-[3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)プロポキシ]-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに 3-[3-[3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)プロポキシ]-4-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシプロピオニトリルを使用し、黄色油状の標記化合物 (収率 14.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.03 (2 H, m)、2.04-2.12 (1 H, m)、2.15-2.19 (1 H, m)、2.35-2.56 (8 H, m)、2.54 (2 H, t,  $J=6.83\text{ Hz}$ )、3.36-3.49 (2 H, m)、3.51 (2 H, s)、3.85 (3 H, s)、4.07 (2 H, t,  $J=6.35\text{ Hz}$ )、5.24 (1 H, dd,  $J=9.77, 2.44\text{ Hz}$ )、6.26 (1 H, broad s)、6.85 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6.89 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )、6.92 (1 H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )、7.23-7.32 (5 H, m)

実施例 61

6-(3-シクロブチルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表 1 の化合物 No. 61) の合成

(1) 3-シクロブチルメチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、シクロブチルメタノールを使用し、淡黄色油状の 3-シクロブチルメチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (収率 7

7. 1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 84 – 2. 01 (4 H, m)、2. 14 – 2. 22 (2 H, m)、2. 86 (1 H, m)、3. 94 (3 H, s)、4. 06 (2 H, d,  $J = 6. 83 \text{ Hz}$ )、6. 97 (1 H, d,  $J = 8. 30 \text{ Hz}$ )、7. 41 (1 H, d,  $J = 1. 95 \text{ Hz}$ )、7. 44 (1 H, dd,  $J = 8. 30, 1. 95 \text{ Hz}$ )、9. 85 (1 H, s)

(2) 3 – (3 – シクロブチルメチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 3 – ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 – ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3 – シクロブチルメチルオキシ – 4 – メトキシベンズアルデヒドを使用し、褐色油状の 3 – (3 – シクロブチルメチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 3 – ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 06 (1 H, d,  $J = 6. 35 \text{ Hz}$ )、1. 82 – 2. 00 (4 H, m)、2. 13 – 2. 20 (2 H, m)、2. 73 (1 H, dd,  $J = 16. 60, 6. 35 \text{ Hz}$ )、2. 78 (1 H, dd,  $J = 16. 60, 6. 35 \text{ Hz}$ )、2. 84 (1 H, m,  $J = 6. 84 \text{ Hz}$ )、3. 85 (3 H, s)、4. 01 (2 H, d,  $J = 6. 84 \text{ Hz}$ )、4. 98 (1 H, t,  $J = 6. 35 \text{ Hz}$ )、6. 86 (1 H, d,  $J = 8. 30 \text{ Hz}$ )、6. 91 (1 H, dd,  $J = 8. 30, 1. 96 \text{ Hz}$ )、6. 95 (1 H, d,  $J = 1. 96 \text{ Hz}$ )

(3) 6 – (3 – シクロブチルメチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3 – (3, 4 – ジメト

キシフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに 3 - (3 - シクロブチルメチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 55.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.83 - 1.98 (4 H, m)、2.08 - 2.22 (4 H, m)、2.83 (1 H, m)、3.40 (1 H, ddd,  $J = 11.23, 5.86, 3.42 \text{ Hz}$ )、3.49 (1 H, ddd,  $J = 11.23, 11.23, 5.37 \text{ Hz}$ )、3.86 (3 H, s)、4.01 (2 H, d,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、5.26 (1 H, broad s)、5.27 (1 H, dd,  $J = 9.77, 2.93 \text{ Hz}$ )、6.85 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.88 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、6.93 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 62

6 - (3 - シクロブチルメチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 62) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンのかわりに実施例 61 で製造した 6 - (3 - シクロブチルメチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 67.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80 - 2.00 (4 H, m)、2.11 - 2.24 (4 H, m)、2.83 (1 H, m)、3.04 (3 H, s)、3.26 (1 H, ddd,

J = 11.23, 4.88, 3.41 Hz)、3.48 (1H, dd, J = 11.23, 10.26, 5.86 Hz)、3.85 (3H, s)、4.00 (2H, d, J = 6.83 Hz)、5.21 (1H, dd, J = 9.28, 2.93 Hz)、6.84 (1H, d, J = 8.30 Hz)、6.85 – 6.92 (2H, m)

### 実施例 63

6 – [4 – メトキシ – 3 – [(1 – メチルシクロプロピル) メチルオキシ] フェニル] – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オン (表1の化合物 No. 63) の合成

(1) 4 – メトキシ – 3 – [(1 – メチルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、1 – メチルシクロプロピルカルビノールを使用し、黄色油状の 4 – メトキシ – 3 – [(1 – メチルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンズアルデヒド (収率 65.0%) を得た。

<sup>1</sup>H – NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.45 – 0.47 (2H, m)、0.56 – 0.57 (2H, m)、1.27 (3H, s)、3.84 (2H, s)、3.95 (3H, s)、6.97 (1H, d, J = 8.30 Hz)、7.37 (1H, broad)、7.45 (1H, dd, J = 8.30, 1.46 Hz)、9.83 (1H, s)

(2) 3 – [4 – メトキシ – 3 – [(1 – メチルシクロプロピル) メチルオキシ] フェニル] – 3 – ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 – ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 4 – メトキシ – 3 – [(1 – メチルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の 3 – [

4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.43-0.45 (2H, m)、0.54-0.57 (2H, m)、1.26 (3H, s)、1.61 (1H, broad s)、2.72 (1H, dd,  $J=16.60, 6.35$  Hz)、2.77 (1H, dd,  $J=16.60, 6.35$  Hz)、3.79 (2H, s)、3.86 (3H, s)、4.97 (1H, t,  $J=6.35$  Hz)、6.85-6.93 (3H, m)

(3) 6-[(4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン]の合成

実施例1(2)~(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに3-[(4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、無色固体の標記化合物(収率37.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.42-0.45 (2H, m)、0.54-0.56 (2H, m)、1.26 (3H, s)、2.05-2.12 (1H, m)、2.15-2.20 (1H, m)、3.39 (1H, ddd,  $J=11.23, 5.86, 3.42$  Hz)、3.47 (1H, ddd,  $J=11.23, 10.74, 4.88$  Hz)、3.79 (2H, s)、3.87 (3H, s)、5.25 (1H, dd,  $J=10.26, 2.93$  Hz)、5.94 (1H, broad s)、6.85-6.90 (3H, m)

実施例 6 4

6 - [4 - メトキシ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) メチル  
オキシ] フェニル] - 3 - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ  
- 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 64  
の合成

実施例 8 と同様の手法で、6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)  
- 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2  
- オンのかわりに実施例 63 で製造した 6 - [4 - メトキシ - 3 -  
[(1 - メチルシクロプロピル) メチルオキシ] フェニル] - 3,  
4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン  
を使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 87.9%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.42 - 0.  
44 (2 H, m)、0.53 - 0.56 (2 H, m)、1.26  
(3 H, s)、2.13 - 2.21 (2 H, m)、3.04 (3 H,  
s)、3.26 (1 H, ddd, J = 11.72, 5.38, 3.  
42 Hz)、3.48 (1 H, ddd, J = 11.72, 10.  
74, 5.86 Hz)、3.78 (2 H, s)、3.86 (3 H,  
s)、5.20 (1 H, dd, J = 9.77, 3.42 Hz)、6.  
83 - 6.90 (3 H, m)

#### 実施例 65

6 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メチルプロポキシ) フェニル] -  
3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 -  
オン (表 1 の化合物 No. 65) の合成

(1) 4 - メトキシ - 3 - (2 - メチルプロポキシ) ベンズアルデ  
ヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールの  
かわりに、イソブタノールを使用し、黄色油状の 4 - メトキシ - 3  
- (2 - メチルプロポキシ) ベンズアルデヒド (収率 75.8%)



を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (6 H, d,  $J=6.83\text{ Hz}$ )、2.19 (1 H, m,  $J=6.83\text{ Hz}$ )、3.83 (2 H, d,  $J=6.83\text{ Hz}$ )、3.95 (3 H, s)、6.97 (1 H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ )、7.40 (1 H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ )、7.44 (1 H, dd,  $J=7.81, 1.46\text{ Hz}$ )、9.84 (1 H, s)

(2) 3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]プロピオニトリルの合成

実施例1(1)と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]プロピオニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (6 H, d,  $J=6.84\text{ Hz}$ )、2.17 (1 H, m,  $J=6.84\text{ Hz}$ )、2.73 (1 H, dd,  $J=16.60, 6.35\text{ Hz}$ )、2.79 (1 H, dd,  $J=16.60, 6.35\text{ Hz}$ )、3.78 (2 H, d,  $J=6.84\text{ Hz}$ )、3.86 (3 H, s)、4.98 (1 H, t,  $J=6.35\text{ Hz}$ )、6.86 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6.91 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )、6.94 (1 H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )

(3) 6-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)～(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに3

ーヒドロキシー3ー[4ーメトキシー3ー(2ーメチルプロポキシ)フェニル]プロピオノニトリルを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率65.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (6 H, d,  $J = 6.84$  Hz)、2.06–2.22 (3 H, m)、3.37–3.52 (2 H, m)、3.78 (2 H, d,  $J = 6.83$  Hz)、3.87 (3 H, s)、5.26 (1 H, dd,  $J = 10.25, 2.93$  Hz)、5.91 (1 H, broad s)、6.85–6.91 (3 H, m)

#### 実施例 66

6ー[4ーメトキシー3ー(2ーメチルプロポキシ)フェニル]ー3ーメチルー3, 4, 5, 6ーテトラヒドロー2Hー1, 3ーオキサジンー2ーオン(表1の化合物No. 66)の合成

実施例8と同様の手法で、6ー(3, 4ージメトキシフェニル)ー3, 4, 5, 6ーテトラヒドロー2Hー1, 3ーオキサジンー2ーオンのかわりに実施例65で製造した6ー[4ーメトキシー3ー(2ーメチルプロポキシ)フェニル]ー3, 4, 5, 6ーテトラヒドロー2Hー1, 3ーオキサジンー2ーオンを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率93.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (6 H, d,  $J = 6.34$  Hz)、2.13–2.21 (3 H, m)、3.04 (3 H, s)、3.26 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 5.86, 3.42$  Hz)、3.48 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 10.25, 6.34$  Hz)、3.77 (2 H, d,  $J = 6.83$  Hz)、3.86 (3 H, s)、5.21 (1 H, dd,  $J = 9.76, 3.90$  Hz)、6.85–6.91 (2 H, m)、7.36 (1 H, s)

実施例 67

6 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - (1 - ナフチル) エトキシ] フェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 67) の合成

(1) 4 - メトキシ - 3 - [2 - (1 - ナフチル) エトキシ] ベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、2 - (1 - ナフチル) エタノールを使用し、無色固体の 4 - メトキシ - 3 - [2 - (1 - ナフチル) エトキシ] ベンズアルデヒド (収率 54.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.67 (2 H, t,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ )、3.96 (3 H, s)、4.41 (2 H, t,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ )、6.98 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、7.37 (1 H, d,  $J = 1.47 \text{ Hz}$ )、7.41 - 7.46 (2 H, m)、7.48 (1 H, dd,  $J = 7.82, 0.97 \text{ Hz}$ )、7.51 (1 H, dd,  $J = 3.42, 1.47 \text{ Hz}$ )、7.55 (1 H, dd,  $J = 6.84, 1.47 \text{ Hz}$ )、7.77 (1 H, dd,  $J = 6.84, 2.45 \text{ Hz}$ )、7.87 (1 H, dd,  $J = 8.30, 0.97 \text{ Hz}$ )、8.11 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、9.80 (1 H, s)

(2) 3 - ヒドロキシ - 3 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - (1 - ナフチル) エトキシ] フェニル] プロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 4 - メトキシ - 3 - [2 - (1 - ナフチル) エトキシ] ベンズアルデヒドを使用し、褐色油状の 3 - ヒドロキシ - 3 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - (1 - ナフチル) エトキシ] フェニル] プロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.23 (1 H, broad s)、2.60–2.71 (2 H, m), 3.66 (2 H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 3.88 (3 H, s)、4.36 (2 H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 4.88 (1 H, t,  $J=6.35\text{ Hz}$ )、6.84 (1 H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )、6.86 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 6.90 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )、7.40–7.56 (4 H, m), 7.77 (1 H, dd,  $J=7.33, 1.96\text{ Hz}$ ), 7.88 (1 H, dd,  $J=8.79, 1.47\text{ Hz}$ ), 8.12 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )

(3) 6 – [4 – メトキシ – 3 – [2 – (1 – ナフチル) エトキシ] フェニル] – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 3 – ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに 3 – ヒドロキシ – 3 – [4 – メトキシ – 3 – [2 – (1 – ナフチル) エトキシ] フェニル] プロピオノニトリルを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 61.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.93–2.03 (1 H, m)、2.07–2.11 (1 H, m)、3.32 (1 H, ddd,  $J=11.23, 5.86, 3.42\text{ Hz}$ )、3.40 (1 H, ddd,  $J=11.23, 11.23, 4.88\text{ Hz}$ )、3.66 (2 H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ )、3.88 (3 H, s)、4.34 (2 H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ )、5.17 (1 H, dd,  $J=10.26, 2.44\text{ Hz}$ )、5.84 (1 H, broad s)、6.84 (1 H, d,  $J=1.47\text{ Hz}$ )、6.87 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6.89 (1 H, dd,  $J$

= 8.30, 1.47 Hz)、7.38-7.56 (4H, m)、  
7.76 (1H, dd, J = 7.32, 1.95 Hz)、7.87  
(1H, d, J = 7.81 Hz)、8.11 (1H, d, J = 8.  
30 Hz)

#### 実施例 68

6-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 68) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例 67 で製造した 6-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンを使用し、淡黄色油状の標記化合物 (収率 77.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.01-2.15 (2H, m)、3.00 (3H, s)、3.20 (1H, dd, J = 11.72, 5.86, 2.93 Hz)、3.42 (1H, ddd, J = 11.72, 11.72, 5.86 Hz)、3.66 (2H, t, J = 7.32 Hz)、3.88 (3H, s)、4.35 (2H, m)、5.13 (1H, dd, J = 9.77, 3.42 Hz)、6.84-6.87 (2H, m)、6.89 (1H, dd, J = 8.30, 1.47 Hz)、7.41-7.74 (4H, m)、7.76 (1H, dd, J = 7.33, 1.95 Hz)、7.86 (1H, d, J = 7.81 Hz)、8.10 (1H, d, J = 8.30 Hz)

#### 実施例 69

6-[3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシフェニル]-3

， 4， 5， 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1， 3 - オキサジン - 2 - オン（表 1 の化合物 No. 69）の合成

（1） 3 - （2 - エチルブトキシ） - 4 - メトキシベンズアルデヒドの合成

実施例 4（1）と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、2 - エチルブタノールを使用し、無色油状の 3 - （2 - エチルブトキシ） - 4 - メトキシベンズアルデヒド（収率 78.4 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）  $\delta$  0.94（6 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ）、1.43 - 1.56（4 H, m）、1.80（1 H, m）、3.94（3 H, s）、3.94（2 H, d,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ ）、6.97（1 H, d,  $J = 7.82 \text{ Hz}$ ）、7.41（1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ ）、7.44（1 H, dd,  $J = 7.82, 1.95 \text{ Hz}$ ）、9.85（1 H, s）

（2） 3 - [3 - （2 - エチルブトキシ） - 4 - メトキシフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 1（1）と同様の手法で、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3 - （2 - エチルブトキシ） - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の 3 - [3 - （2 - エチルブトキシ） - 4 - メトキシフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）  $\delta$  0.94（6 H, t,  $J = 7.33 \text{ Hz}$ ）、1.42 - 1.56（4 H, m）、1.77（1 H, m）、2.74（1 H, dd,  $J = 16.60, 6.35 \text{ Hz}$ ）、2.79（1 H, dd,  $J = 16.60, 6.35 \text{ Hz}$ ）、3.85（3 H, s）、3.89（2 H, d,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ ）、4.98（1 H, t,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ ）、6.86

(1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.91 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、6.95 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)

(3) 6-[3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシフェニル]  
-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-  
2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに 3-[3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシプロピオニトリルを使用し、淡褐色固体の標記化合物 (収率 58.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (6 H, t,  $J = 7.32$  Hz)、1.40-1.57 (4 H, m)、1.77 (1 H, m)、2.05-2.15 (1 H, m)、2.17-2.21 (1 H, m)、3.41 (1 H, ddd,  $J = 11.23, 5.86, 3.42$  Hz)、3.49 (1 H, ddd,  $J = 11.23, 11.23, 5.37$  Hz)、3.86 (3 H, s)、3.89 (2 H, d,  $J = 5.86$  Hz)、5.26 (1 H, dd,  $J = 10.26, 2.93$  Hz)、5.70 (1 H, broad s)、6.84-6.93 (3 H, m)

#### 実施例 70

6-[3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシフェニル]-3-  
-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-  
2-オン (表 1 の化合物 No. 70) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例 69 で製造した 6-[3-(2-エチルブ

トキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 97.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (6 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )、1.42 - 1.55 (4 H, m)、1.76 (1 H, m,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ )、2.15 - 2.23 (2 H, m)、3.04 (3 H, s)、3.26 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 5.37, 3.42 \text{ Hz}$ )、3.48 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 10.26, 6.35 \text{ Hz}$ )、3.85 (3 H, s)、3.88 (2 H, d,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ )、5.21 (1 H, dd,  $J = 11.28, 3.42 \text{ Hz}$ )、6.85 - 6.92 (3 H, m)

#### 実施例 7 1

3 - エチル - 6 - [3 - (2 - インダニルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 71) の合成

実施例 25 と同様の手法で、ヨウ化メチルのかわりに、ヨウ化エチルを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 92.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (3 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )、2.13 - 2.26 (2 H, m)、3.23 - 3.32 (1 H, m)、3.23 (2 H, dm,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、3.38 (2 H, dd,  $J = 16.60, 6.35 \text{ Hz}$ )、3.40 - 3.49 (1 H, m)、3.43 (2 H, q,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )、3.81 (3 H, s)、5.18 - 5.23 (2 H, m)、6.86 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.92 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.96 (1 H, s)、7



. 16 - 7. 23 (4 H, m)

## 実施例 7 2

6 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - (4 - メチル - 5 - チアゾリル) エトキシ] フェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 72) の合成  
(1) 4 - メトキシ - 3 - [2 - (4 - メチル - 5 - チアゾリル) エトキシ] ベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、2 - (4 - メチル - 5 - チアゾリル) エタノールを使用し、無色固体の 4 - メトキシ - 3 - [2 - (4 - メチル - 5 - チアゾリル) エトキシ] ベンズアルデヒド (収率 79.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.46 (3 H, s)、3.33 (2 H, t,  $J = 6.84$  Hz)、3.96 (3 H, s)、4.24 (2 H, t,  $J = 6.84$  Hz)、6.99 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、7.39 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)、7.48 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、8.60 (1 H, s)、9.84 (1 H, s)

(2) 3 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - (4 - メチル - 5 - チアゾリル) エトキシ] フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 4 - メトキシ - 3 - [2 - (4 - メチル - 5 - チアゾリル) エトキシ] ベンズアルデヒドを使用し、淡黄色固体の 3 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - (4 - メチル - 5 - チアゾリル) エトキシ] フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.44 (3 H, s)、2.60 (1 H, d,  $J = 3.42$  Hz)、2.74 (

2 H, m)、3.30 (2 H, t,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ )、3.87 (3 H, s)、4.19 (2 H, t,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ )、4.97 (1 H, m)、6.88 (1 H, d,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ )、6.93–6.95 (2 H, m)、8.57 (1 H, s)

(3) 6-[4-メトキシ-3-[2-(4-メチル-5-チアゾリル)エトキシ]フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)～(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに3-[4-メトキシ-3-[2-(4-メチル-5-チアゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率27.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.07 (1 H, d d d d,  $J = 14.16, 10.25, 10.25, 5.86 \text{ Hz}$ )、2.17–2.21 (1 H, m)、2.45 (3 H, s)、3.31 (2 H, t,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、3.37–3.42 (1 H, m)、3.48 (1 H, d d d,  $J = 11.27, 10.25, 4.88 \text{ Hz}$ )、3.87 (3 H, s)、4.19 (2 H, d d d,  $J = 6.84, 6.84, 1.95 \text{ Hz}$ )、5.25 (1 H, d d,  $J = 10.25, 2.44 \text{ Hz}$ )、5.40 (1 H, broad s)、6.86–6.93 (3 H, m)、8.60 (1 H, s)

実施例73

6-[4-メトキシ-3-[2-(4-メチル-5-チアゾリル)エトキシ]フェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン(表1の化合物No. 70)の合成

実施例 8 と同様の手法で、6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンのかわりに実施例 7 2 で製造した 6 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - (4 - メチル - 5 - チアゾリル) エトキシ] フェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンを使用し、褐色油状の標記化合物 (収率 54.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.08 - 2.22 (2 H, m)、2.45 (3 H, s)、3.03 (3 H, s)、3.25 (1 H, ddd,  $J = 11.71, 5.37, 2.93$  Hz)、3.30 (2 H, t,  $J = 6.84$  Hz)、3.48 (1 H, ddd,  $J = 11.71, 11.23, 5.86$  Hz)、3.87 (3 H, s)、4.18 (2 H, ddd,  $J = 6.84, 6.84, 2.93$  Hz)、5.20 (1 H, dd,  $J = 9.76, 2.93$  Hz)、6.85 - 6.91 (3 H, m)、8.60 (1 H, s)

#### 実施例 7 4

6 - [3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 74) の合成

(1) 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ] - 4 - メトキシベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、4 - フルオロフェネチルアルコールを使用し、淡黄色油状の 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ] - 4 - メトキシベンズアルデヒド (収率 91.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.15 (2 H, t,  $J = 7.32$  Hz)、3.96 (3 H, s)、4.25 (

2 H, t,  $J = 7.32$  Hz)、6.98 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.98 – 7.03 (2 H, m)、7.24 – 7.28 (2 H, m)、7.39 (1 H, d,  $J = 1.47$  Hz)、7.46 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.47$  Hz)、9.83 (1 H, s)

(2) 3 – [3 – [2 – (4 – フルオロフェニル) エトキシ] – 4 – メトキシフェニル] – 3 – ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 – ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3 – [2 – (4 – フルオロフェニル) エトキシ] – 4 – メトキシベンズアルデヒドを使用し、褐色油状の 3 – [3 – [2 – (4 – フルオロフェニル) エトキシ] – 4 – メトキシフェニル] – 3 – ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.31 (1 H, broad s)、2.71 (1 H, dd,  $J = 16.60, 6.35$  Hz)、2.75 (1 H, dd,  $J = 16.60, 6.35$  Hz)、3.13 (1 H, d,  $J = 7.33$  Hz)、3.86 (3 H, s)、4.20 (2 H, t,  $J = 7.33$  Hz)、4.95 (1 H, t,  $J = 6.35$  Hz)、6.87 (1 H, d,  $J = 8.79$  Hz)、6.91 – 6.93 (2 H, m)、6.98 – 7.02 (2 H, m)、7.24 – 7.28 (2 H, m)

(3) 6 – [3 – [2 – (4 – フルオロフェニル) エトキシ] – 4 – メトキシフェニル] – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 3 – ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3 – [3 – [2 – (4 – フルオロフェニル) エトキシ] – 4 – メトキシフェニル] – 3 – ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、淡

褐色固体の標記化合物（収率 48.0%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.06 (1 H, dddd,  $J = 14.26, 10.25, 10.25, 5.86$  Hz)、2.14–2.21 (1 H, m)、3.13 (2 H, t,  $J = 7.33$  Hz)、3.36–3.40 (1 H, m)、3.44–3.82 (1 H, m)、3.87 (3 H, s)、4.19 (2 H, ddd,  $J = 7.33, 7.33, 2.44$  Hz)、5.25 (1 H, dd,  $J = 9.77, 2.44$  Hz)、5.25 (1 H, broad s)、6.85–6.90 (3 H, m)、7.00 (2 H, m)、7.26 (2 H, m)

#### 実施例 75

6-[3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物 No. 75) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンのかわりに実施例 74 で製造した 6-[3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンを使用し、褐色油状の標記化合物（収率 57.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.07–2.21 (2 H, m)、3.03 (3 H, s)、3.13 (2 H, t,  $J = 7.33$  Hz)、3.24 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 5.86, 2.93$  Hz)、3.47 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 11.72, 5.86$  Hz)、3.86 (3 H, s)、4.19 (2 H, ddd,  $J = 7.33, 7.33, 3.42$  Hz)

、5. 19 (1 H, dd,  $J = 9.77, 3.42$  Hz)、6. 86 – 6. 89 (3 H, m)、6. 98 – 7. 02 (2 H, m)、7. 24 – 7. 27 (2 H, m)

#### 実施例 76

6 – (3 – シクロペンチルメチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2 H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オン (表 1 の化合物 No. 76) の合成

(1) 3 – シクロペンチルメチルオキシ – 4 – メトキシベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、シクロペンチルカルビノールを使用し、黄色油状の 3 – シクロペンチルメチルオキシ – 4 – メトキシベンズアルデヒド (収率 80.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 – 1.42 (2 H, m)、1.56 – 1.66 (4 H, m)、1.83 – 1.92 (2 H, m)、2.46 (1 H, m)、3.94 (2 H, d,  $J = 7.32$  Hz)、3.95 (3 H, s)、6.97 (1 H, d,  $J = 7.81$  Hz)、7.41 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)、7.44 (1 H, dd,  $J = 7.81, 1.95$  Hz)、9.84 (1 H, s)

(2) 3 – (3 – シクロペンチルメチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 3 – ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 – ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3 – シクロペンチルメチルオキシ – 4 – メトキシベンズアルデヒドを使用し、褐色油状の 3 – (3 – シクロペンチルメチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 3 – ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36–1.42 (2 H, m)、1.58–1.68 (4 H, m)、1.83–1.91 (2 H, m)、2.30 (1 H, d,  $J=2.93\text{ Hz}$ )、2.44 (1 H, m,  $J=7.33\text{ Hz}$ )、2.76 (2 H, m)、3.86 (3 H, s)、3.89 (2 H, d,  $J=7.33\text{ Hz}$ )、4.98 (1 H, m)、6.86 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6.90 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )、6.95 (1 H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )

(3) 6-(3-シクロペンチルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3-(3-シクロペンチルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、無色固体の標記化合物 (収率 22.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34–1.39 (2 H, m)、1.59–1.65 (4 H, m)、1.82–1.90 (2 H, m)、2.10 (1 H, dddd,  $J=14.16, 10.25, 10.25, 5.37\text{ Hz}$ )、2.17–2.23 (1 H, m)、2.44 (1 H, m,  $J=7.32\text{ Hz}$ )、3.38–3.43 (1 H, m)、3.49 (1 H, ddd,  $J=10.74, 10.74, 4.88\text{ Hz}$ )、3.87 (3 H, s)、3.88 (2 H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ )、5.27 (1 H, dd,  $J=10.25, 2.93\text{ Hz}$ )、5.28 (1 H, broad s)、6.84–6.93 (3 H, m)

実施例 77

6 - (3 - シクロペンチルメチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 77) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンのかわりに、実施例 76 で製造した 6 - (3 - シクロペンチルメチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンを使用し、無色固体の標記化合物 (収率 84.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 - 1.39 (2 H, m)、1.54 - 1.65 (4 H, m)、2.13 - 2.22 (2 H, m)、2.43 (1 H, m)、3.04 (3 H, s)、3.26 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 5.37, 3.42$  Hz)、3.48 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 10.25, 5.37$  Hz)、3.86 (3 H, s)、3.88 (2 H, d,  $J = 6.83$  Hz)、5.21 (1 H, dd,  $J = 9.28, 3.42$  Hz)、6.83 - 6.88 (2 H, m)、6.92 (1 H, m)

実施例 78

6 - [4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 78) の合成  
(1) 4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) ベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、cis - 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキサンを使用し、無色固体の 4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェ



ニルシクロヘキシルオキシ) ベンズアルデヒド (収率 37.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.59–1.76 (4 H, m)、2.01–2.04 (2 H, m)、2.30–2.33 (2 H, m)、2.60 (1 H, m)、3.96 (3 H, s)、4.35–4.41 (1 H, m)、7.00 (1 H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ )、7.19–7.33 (5 H, m)、7.46–7.48 (2 H, m)、9.86 (1 H, s)

(2) 3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(trans-4-フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] プロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 4-メトキシ-3-(trans-4-フェニルシクロヘキシルオキシ) ベンズアルデヒドを使用し、褐色油状の 3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(trans-4-フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] プロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56–1.74 (4 H, m)、1.99–2.05 (2 H, m)、2.27–2.32 (2 H, m)、2.58 (1 H, m)、2.75 (1 H, dd,  $J=16.60, 6.35\text{ Hz}$ )、2.79 (1 H, dd,  $J=16.60, 6.35\text{ Hz}$ )、3.87 (3 H, s)、4.24–4.29 (1 H, m)、4.99 (1 H, t,  $J=6.35\text{ Hz}$ )、6.89 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6.96 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )、7.04 (1 H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )、7.18–7.32 (5 H, m)

(3) 6-[4-メトキシ-3-(trans-4-フェニルシク

ロヘキシルオキシ) フェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ  
2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3 - ヒドロキシ - 3 - [4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] プロピオノニトリルを使用し、淡褐色固体の標記化合物 (収率 59.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.62 - 1.73 (4 H, m)、1.98 - 2.01 (2 H, m)、2.06 - 2.16 (1 H, m)、2.19 - 2.22 (1 H, m)、2.26 - 2.29 (2 H, m)、2.58 (1 H, m)、3.40 (1 H, ddd,  $J = 10.74, 5.86, 3.42$  Hz)、3.50 (1 H, ddd,  $J = 10.74, 10.74, 5.37$  Hz)、3.88 (3 H, s)、4.27 (1 H, m)、5.27 (1 H, dd,  $J = 9.47, 2.45$  Hz)、5.28 (1 H, broad s)、6.89 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.94 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、7.00 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)、7.18 - 7.32 (5 H, m)

実施例 79

6 - [4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 79) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンのかわりに、実施例 79 で製造した 6 - [4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル]

－3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－1，3－オキサジン－2－オンを使用し、微黄色固体の標記化合物（収率82.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55–1.70 (4H, m)、1.98–2.01 (2H, m)、2.15–2.26 (4H, m)、2.54–2.60 (1H, m)、3.04 (3H, s)、3.27 (1H, ddd,  $J=11.72, 5.37, 3.42$  Hz)、3.48 (1H, ddd,  $J=11.72, 10.25, 5.86$  Hz)、3.87 (3H, s)、4.27 (1H, m)、5.22 (1H, dd,  $J=9.28, 3.91$  Hz)、6.87 (1H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.92 (1H, dd,  $J=8.30, 1.96$  Hz)、6.99 (1H, d,  $J=1.96$  Hz)、7.18–7.32 (5H, m)

#### 実施例 80

6－[4－メトキシ－3－（1－メチルシクロペンチルオキシ）フェニル]－3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－1，3－オキサジン－2－オン（表1の化合物No. 80）の合成

（1）4－メトキシ－3－（1－メチルシクロペンチルオキシ）ベンズアルデヒドの合成

実施例4（1）と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、1－メチルシクロペンタノールを使用し、褐色油状の4－メトキシ－3－（1－メチルシクロペンチルオキシ）ベンズアルデヒド（収率4.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (3H, s)、1.61–1.73 (2H, m)、1.79–1.91 (2H, m)、2.12–2.18 (2H, m)、3.91 (3H, s)、6.98 (1H, d,  $J=8.30$  Hz)、7.51 (1

H, dd,  $J = 8.30, 1.96 \text{ Hz}$ )、7.51 (1H, d,  $J = 1.96 \text{ Hz}$ )、9.84 (1H, s)

(2) 3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(1-メチルシクロペンチルオキシ)フェニル]プロピオノニトリルの合成

実施例1(1)と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに4-メトキシ-3-(1-メチルシクロペンチルオキシ)ベンズアルデヒドを使用し、褐色油状の3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(1-メチルシクロペンチルオキシ)フェニル]プロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (3H, s)、1.59–1.73 (4H, m)、1.80–1.90 (2H, m)、2.03–2.15 (2H, m)、2.52 (1H, broad s)、2.71 (1H, dd,  $J = 16.60, 6.35 \text{ Hz}$ )、2.76 (1H, dd,  $J = 16.60, 6.35 \text{ Hz}$ )、3.81 (3H, s)、4.94 (1H, t,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ )、6.86 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、7.00 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.96 \text{ Hz}$ )、7.02 (1H, d,  $J = 1.96 \text{ Hz}$ )

(3) 6-[4-メトキシ-3-(1-メチルシクロペンチルオキシ)フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)～(3)と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(1-メチルシクロペンチルオキシ)フェニル]プロピオノニトリルを使用し、無色固体の標記化合物 (収率 13.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (3

H, s)、1.59-1.69 (4H, m)、1.85-1.89 (2H, m)、2.08-2.13 (4H, m)、3.39 (1H, ddd, J=11.23, 5.37, 3.42 Hz)、3.44-3.51 (1H, m)、3.82 (3H, s)、5.25 (1H, dd, J=9.77, 2.93 Hz)、5.28 (1H, broad, s)、6.88 (1H, d, J=8.79 Hz)、6.99-7.02 (2H, m)

### 実施例 81

6-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表1の化合物No. 81) の合成

(1) 4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)アセトフェノンの合成

実施例 6 (1) と同様の手法で、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドのかわりに、実施例 65 (1) で製造した4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒドを使用し、黄褐色固体の4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)アセトフェノン (収率90.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (6H, d, J=6.84 Hz)、2.18 (1H, m)、2.56 (3H, s)、3.82 (2H, d, J=6.84 Hz)、3.93 (3H, s)、6.88 (1H, d, J=8.30 Hz)、7.51 (1H, d, J=1.96 Hz)、7.56 (1H, d, J=8.30, 1.96 Hz)

(2) 3-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-3-ヒドロキシブチロニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3,4-ジメトキシベンズアル

デヒドのかわりに 4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ) アセトフェノンを使用し、黄色油状の 3-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ) フェニル]-3-ヒドロキシブチロニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (6 H, d,  $J=6.84$  Hz)、1.76 (3 H, s)、2.16 (1 H, m,  $J=6.84$  Hz)、2.77 (1 H, d,  $J=16.11$  Hz)、2.83 (1 H, d,  $J=16.11$  Hz)、3.78 (2 H, d,  $J=6.84$  Hz)、3.86 (3 H, s)、6.85 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.95 (1 H, dd,  $J=8.30, 2.45$  Hz)、7.05 (1 H, d,  $J=2.45$  Hz)

(3) 6-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ) フェニル]-6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ) フェニル]-3-ヒドロキシブチロニトリルを使用し、無色固体の標記化合物 (収率 43.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (6 H, d,  $J=6.35$  Hz)、1.66 (3 H, s)、2.10-2.18 (2 H, m)、2.31 (1 H, ddd,  $J=13.67, 4.40, 3.91$  Hz)、3.07 (1 H, ddd,  $J=11.23, 11.23, 4.40$  Hz)、3.27 (1 H, dddd,  $J=11.23, 5.37, 3.91, 3.91$  Hz)、3.76 (1 H, dd,  $J=9.28, 6.35$  Hz)、3.79 (1 H

, dd,  $J = 9.28, 6.35 \text{ Hz}$ )、 $3.86$  (3H, s)、 $5.02$  (1H, broad s)、 $6.85 - 6.90$  (3H, m)

### 実施例 8 2

3, 6-ジメチル-6-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン (表 1 の化合物 No. 82) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンのかわりに、実施例 8 2 で製造した 6-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンを使用し、褐色油状の標記化合物 (収率 79.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.03 (6H, d,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、1.62 (3H, s)、2.15 (1H, m,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、2.18 (1H, ddd,  $J = 14.26, 10.74, 5.86 \text{ Hz}$ )、2.35 (1H, ddd,  $J = 14.26, 4.89, 3.42 \text{ Hz}$ )、2.90 (3H, s)、3.03 (1H, ddd,  $J = 11.72, 10.74, 4.89 \text{ Hz}$ )、3.13 (1H, ddd,  $J = 11.72, 5.86, 3.42 \text{ Hz}$ )、3.75 (1H, dd,  $J = 9.28, 6.84 \text{ Hz}$ )、3.78 (1H, dd,  $J = 9.28, 6.84 \text{ Hz}$ )、3.86 (3H, s)、6.82 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、6.85 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.89 (1H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )

### 実施例 8 3

6-[3-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-メトキシフェニル]

ル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン  
- 2 - オン (表 1 の化合物 No. 83) の合成

(1) 3 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 4 - メトキシベンズ  
アルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのか  
わりに、2 - ベンジルオキシエタノールを使用し、淡黄色油状の  
3 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 4 - メトキシベンズアルデ  
ヒド (収率 83.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.89 (2  
H, t,  $J = 4.88 \text{ Hz}$ )、3.95 (3 H, s)、4.27 (2  
H, t,  $J = 4.88 \text{ Hz}$ )、4.65 (2 H, s)、6.97  
(1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、7.27 - 7.48 (7 H, m)  
)、9.83 (1 H, s)

(2) 3 - [3 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 4 - メトキシ  
フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 - ジメトキシベンズアル  
デヒドのかわりに 3 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 4 - メト  
キシベンズアルデヒドを使用し、褐色油状の 3 - [3 - (2 - ベン  
ジルオキシエトキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 3 - ヒドロキシ  
プロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.45 (1  
H, broad s)、2.65 (1 H, dd,  $J = 16.60$ ,  
6.34 Hz)、2.70 (1 H, dd,  $J = 16.60$ , 6.3  
4 Hz)、3.86 (3 H, s)、3.87 (2 H, t,  $J = 4.$   
88 Hz)、4.22 (2 H, t,  $J = 4.88 \text{ Hz}$ )、4.63  
(2 H, s)、4.91 (1 H, t,  $J = 6.34 \text{ Hz}$ )、6.8  
5 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.92 (1 H, dd,  $J =$



8. 30, 1. 95 Hz)、6. 98 (1H, d, J = 1. 95 Hz)、7. 34 - 7. 36 (5H, m)

(3) 6 - [3 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3 - [3 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、淡褐色固体の標記化合物 (収率 38. 4%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 98 - 2. 08 (1H, m)、2. 13 (1H, d d d d, J = 16. 61, 8. 30, 2. 93, 2. 93 Hz)、3. 35 (1H, d d d, J = 11. 72, 5. 86, 3. 42 Hz)、3. 41 - 3. 48 (1H, m)、3. 87 (3H, s)、3. 87 (2H, t, J = 5. 37 Hz)、4. 24 (2H, t, J = 5. 37 Hz)、4. 64 (2H, s)、5. 23 (1H, d d, J = 10. 25, 2. 93 Hz)、5. 46 (1H, broad s)、6. 86 (1H, d, J = 8. 30 Hz)、6. 92 (1H, d d, J = 8. 30, 1. 95 Hz)、6. 96 (1H, d, J = 1. 95 Hz)、7. 27 - 7. 40 (5H, m)

#### 実施例 8 4

6 - [3 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 3 - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 84) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - 1, 3 - オキサジン - 2

－オンのかわりに、実施例 8 4 で製造した 6－[3－(2－ベンジルオキシエトキシ)－4－メトキシフェニル]－3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－2 H－1, 3－オキサジン－2－オンを使用し、黄褐色油状の標記化合物（収率 87.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.07–2.18 (2 H, m)、3.03 (3 H, s)、3.22 (1 H, d d d,  $J=11.72, 5.86, 3.42$  Hz)、3.44 (1 H, d d d,  $J=11.72, 11.72, 5.86$  Hz)、3.86 (3 H, s)、3.86 (2 H, t,  $J=4.88$  Hz)、4.23 (2 H, t,  $J=4.88$  Hz)、4.63 (2 H, s)、5.17 (1 H, d d,  $J=9.76, 2.42$  Hz)、6.85 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.90 (1 H, d d,  $J=8.30, 1.47$  Hz)、6.95 (1 H, d,  $J=1.47$  Hz)、7.28–7.40 (5 H, m)

#### 実施例 8 5

6－(3－シクロペンチルオキシ－4－メトキシフェニル)－5, 5－ジメチル－3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－2 H－1, 3－オキサジン－2－オン（表 1 の化合物 No. 85）の合成

(1) 3－(3－シクロペンチルオキシ－4－メトキシフェニル)－2, 2－ジメチル－3－ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 2 (1) と同様の手法で、アセトニトリルのかわりにイソブチロニトリルを使用し、黄色固体の 3－(3－シクロペンチルオキシ－4－メトキシフェニル)－2, 2－ジメチル－3－ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (3 H, s)、1.46 (3 H, s)、1.51–1.65 (2 H, m)、1.79–2.02 (6 H, m)、3.85 (3 H, s)、4

、 4.9 (1 H, s)、4.80 (1 H, m)、6.84 (1 H, d, J = 8.30 Hz)、6.90 (1 H, dd, J = 8.30, 1.95 Hz)、7.04 (1 H, d, J = 1.95 Hz)

(2) 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピオニトリルを使用し、無色油状の標記化合物 (収率 54.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (3 H, s)、0.95 (3 H, s)、1.60-1.62 (2 H, m)、1.84-1.95 (6 H, m)、3.04 (1 H, dd, J = 11.72, 3.91 Hz)、3.22 (1 H, d, J = 11.72 Hz)、3.84 (3 H, s)、4.79 (1 H, m)、4.97 (1 H, s)、6.79-6.85 (3 H, m)、6.95 (1 H, broad)

実施例 86

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,5,5-トリメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン (表 1 の化合物 No. 86) の合成

実施例 8 と同様の手法で、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンのかわりに、実施例 86 で製造した 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンを使用

し、無色油状の標記化合物（収率 63.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (3 H, s)、0.95 (3 H, s)、1.58–1.62 (2 H, m)、1.82–1.98 (6 H, m)、2.92 (1 H, d,  $J = 11.72 \text{ Hz}$ )、3.04 (3 H, s)、3.29 (1 H, d,  $J = 11.72 \text{ Hz}$ )、3.84 (3 H, s)、4.79 (1 H, m)、4.95 (1 H, s)、6.75–6.85 (3 H, m)

#### 実施例 87

5, 5-ジメチル-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン (表1の化合物 No. 87) の合成

(1) 2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロピオニトリルの合成

実施例 24 (2) と同様の手法で、アセトニトリルのかわりにイソブチロニトリルを使用し、褐色油状の 2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロピオニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3 H, s)、1.47 (3 H, s)、2.24 (1 H, broad s)、3.20–3.27 (2 H, m)、3.36–3.45 (2 H, m)、3.82 (3 H, s)、4.48 (1 H, s)、5.22 (1 H, m)、6.86 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.96 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、7.11 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、7.16–7.19 (2 H, m)、7.22–7.24 (2 H, m)

(2) 5, 5-ジメチル-6-[3-(2-インダニルオキシ)-

4-メトキシフェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例1(2)～(3)と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロピオノニトリルを使用し、灰白色固体の標記化合物(収率75.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (3 H, s)、1.00 (3 H, s)、3.06 (1 H, dd,  $J=11.72, 4.39$  Hz)、3.21-3.29 (3 H, m)、3.36 (2 H, ddd,  $J=16.60, 5.86, 5.86$  Hz)、3.82 (3 H, s)、5.00 (1 H, s)、5.22 (1 H, m)、5.25 (1 H, broad)、6.86-6.90 (3 H, m)、7.16-7.19 (2 H, m)、7.22-7.28 (2 H, m)

実施例 8 8

6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3, 5, 5-トリメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン(表1の化合物No. 88)の合成

実施例8と同様の手法で、6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンのかわりに、実施例86で製造した5, 5-ジメチル-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-5, 5-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンを使用し、灰白色固体の標記化合物(収率86.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3

H, s)、0.98 (3H, s)、2.93 (1H, d, J = 11.72 Hz)、3.05 (3H, s)、3.22 (2H, ddd, J = 16.60, 6.84, 3.91 Hz)、3.30 (1H, d, J = 11.72 Hz)、3.35 (2H, ddd, J = 16.60, 6.84, 6.84 Hz)、3.82 (3H, s)、4.96 (1H, s)、5.20 (1H, m)、6.85 (2H, s)、6.88 (1H, s)、7.16 – 7.18 (2H, m)、7.22 – 7.24 (2H, m)

### 実施例 89

6 – [3 – (1 – ベンジル – 4 – ピペリジニルオキシ) – 4 – メトキシフェニル] – 3, 4, 5, 6 – テトラヒドロ – 2H – 1, 3 – オキサジン – 2 – オン (表 1 の化合物 No. 89) の合成

(1) 3 – (1 – ベンジル – 4 – ピペリジニルオキシ) – 4 – メトキシベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、1 – ベンジル – 4 – ヒドロキシピペリジンを使用し、淡黄色油状の 3 – (1 – ベンジル – 4 – ピペリジニルオキシ) – 4 – メトキシベンズアルデヒド (収率 64.4%) を得た。

<sup>1</sup>H – NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.73 – 1.92 (2H, m)、2.00 – 2.06 (2H, m)、2.25 – 2.30 (2H, m)、2.78 – 2.84 (2H, m)、3.54 (2H, s)、3.93 (3H, s)、4.38 (1H, m)、6.98 (1H, d, J = 8.30 Hz)、7.32 (1H, d, J = 1.46 Hz)、7.33 (5H, m)、7.44 (1H, dd, J = 8.30, 1.46 Hz)、9.83 (1H, s)

(2) 3 – [3 – (1 – ベンジル – 4 – ピペリジニルオキシ) – 4 – メトキシフェニル] – 3 – ヒドロキシプロピオニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3-(1-ベンジル-4-ピペリジニルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、褐色油状の 3-[3-(1-ベンジル-4-ピペリジニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.84-1.88 (2 H, m)、1.96 (2 H, m)、2.25 (2 H, m)、2.72-2.78 (5 H, m)、3.53 (2 H, s)、3.84 (3 H, s)、4.27 (1 H, m)、4.95 (1 H, t,  $J=6.35$  Hz)、6.87 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.94 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、6.98 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.31-7.32 (5 H, m)

(3) 6-[3-(1-ベンジル-4-ピペリジニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3-[3-(1-ベンジル-4-ピペリジニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 41.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85-1.89 (2 H, m)、1.97 (2 H, m)、2.07 (1 H, ddd,  $J=13.67, 10.25, 10.25, 5.86$  Hz)、2.17-2.20 (1 H, m)、2.25 (2 H, m)、2.79 (2 H, m)、3.36-3.41 (1 H, m)、3.44-3.48 (1 H, m)、3.54 (2 H, s)、3.84 (3 H

, s)、4. 27 (1H, m)、5. 23 (1H, broad s)、5. 25 (1H, dd, J = 9. 76, 2. 93 Hz)、6. 87 (1H, d, J = 8. 30 Hz)、6. 92 - 6. 94 (2H, m)、7. 30 - 7. 33 (4H, m)

#### 実施例 90

6 - [3 - [2 - (シクロプロピルメチルオキシ) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 90) の合成  
(1) 3 - [2 - (シクロプロピルメチルオキシ) エトキシ] - 4 - メトキシベンズアルデヒドの合成

実施例 4 (1) と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、2 - (シクロプロピルメチルオキシ) エタノールを使用し、微黄色油状の 3 - [2 - (シクロプロピルメチルオキシ) エトキシ] - 4 - メトキシベンズアルデヒド (収率 87. 2%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0. 21 - 0. 24 (2H, m)、0. 52 - 0. 57 (2H, m)、1. 10 (1H, m)、3. 40 (2H, d, J = 6. 84 Hz)、3. 89 (2H, t, J = 4. 88 Hz)、3. 95 (3H, s)、4. 25 (2H, t, J = 4. 88 Hz)、6. 98 (1H, d, J = 7. 81 Hz)、7. 45 - 7. 48 (2H, m)、9. 84 (1H, s)

(2) 3 - [3 - [2 - (シクロプロピルメチルオキシ) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3 - [2 - (シクロプロピルメチルオキシ) エト



キシ] - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、茶褐色油状の 3 - [3 - [2 - (シクロプロピルメチルオキシ) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.20 - 0.24 (2H, m)、0.52 - 0.56 (2H, m)、1.09 (1H, m)、2.41 (1H, broad)、2.73 (1H, dd,  $J = 16.60, 6.35 \text{ Hz}$ )、2.77 (1H, dd,  $J = 16.60, 6.35 \text{ Hz}$ )、3.39 (2H, d,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ )、3.86 (3H, s)、3.86 (2H, t,  $J = 5.37 \text{ Hz}$ )、4.20 (2H, t,  $J = 5.37 \text{ Hz}$ )、4.97 (1H, t,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ )、6.86 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.94 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、7.01 (1H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )

(3) 6 - [3 - [2 - (シクロプロピルメチルオキシ) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3 - [3 - [2 - (シクロプロピルメチルオキシ) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、微褐色固体の標記化合物 (収率 13.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.21 - 0.24 (2H, m)、0.52 - 0.56 (2H, m)、1.04 - 1.13 (1H, m)、2.07 (1H, dddd,  $J = 14.16, 10.25, 10.25, 5.86 \text{ Hz}$ )、2.18 - 2.20 (1H, m)、3.36 - 3.42 (1H, m)、3.40 (2H, d,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、3.48 (1H, ddd,  $J = 1$

1. 23, 11. 23, 4. 88 Hz)、3. 86 (3 H, s)、  
 3. 86 (2 H, t, J = 5. 37 Hz)、4. 20 (2 H, t,  
 J = 5. 37 Hz)、5. 26 (1 H, dd, J = 10. 25, 2.  
 93 Hz)、5. 35 (1 H, broad)、6. 86 (1 H,  
 d, J = 8. 30 Hz)、6. 92 (1 H, dd, J = 8. 30,  
 1. 95 Hz)、6. 97 (1 H, d, J = 1. 95 Hz)

### 実施例 9 1

rel - (5 R, 6 S) - 6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 -  
メトキシフェニル) - 5 - フェニル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒド  
ロ - 2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表 1 の化合物 No. 9  
1、表中においては平面構造式で表す) の合成

(1) 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル)  
- 3 - ヒドロキシ - 2 - フェニルプロピオニトリルの合成

実施例 2 (1) と同様の手法で、アセトニトリルのかわりにフェ  
 ニルアセトニトリルを使用し、黄色油状の 3 - (3 - シクロペンチ  
 ルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - フェニ  
 ルプロピオニトリル 1. 53 g の粗生成物を得た。

(2) 3 - アミノ - 1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキ  
シフェニル) - 2 - フェニル - 1 - プロパノールの合成

実施例 1 (2) と同様の手法で、3 - (3, 4 - ジメトキシフェ  
 ニル) - 3 - ヒドロキシプロピオニトリルのかわりに、3 - (3  
 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキ  
 シ - 2 - フェニルプロピオニトリルを使用し、淡黄色油状の標記  
 化合物 (収率 51. 3%) を得た。

(3) 1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル)  
- 3 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル - 1 - プロパ  
ノールの合成

実施例 1 (3) と同様の手法で、3-アミノ-1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-プロパノールのかわりに、3-アミノ-1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-フェニル-1-プロパノールを使用し、無色油状の標記化合物のジアステレオ混合物を得た。この混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; 1.5%メタノール/塩化メチレンで溶出) により分離し、R<sub>f</sub> 値が大きいもの 0.36 g (収率 39.0%)、R<sub>f</sub> 値が小さいもの 0.49 g (収率 53.5%) を得た。

(4) rel-(5R, 6S)-6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-フェニル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (3) と同様の手法で、1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-(メトキシカルボニルアミノ)-1-プロパノールのかわりに、(3) で得られた 1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル-1-プロパノールの R<sub>f</sub> 値の大きいものを使用し、無色固体の標記化合物 (収率 85.1%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.73 (8 H, m)、3.50-3.53 (1 H, m)、3.64-3.70 (1 H, m)、3.75-3.80 (1 H, m)、3.80 (3 H, s)、4.38 (1 H, m)、5.57 (1 H, broad)、5.61 (1 H, d, J=3.41 Hz)、6.27 (1 H, d, J=1.95 Hz)、6.58 (1 H, dd, J=8.30, 1.95 Hz)、6.73 (1 H, d, J=8.30 Hz)、6.91-6.93 (2 H, m)、7.21-7.22 (3 H, m)、

実施例 9 2

rel - (5R, 6R) - 6 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 -  
メトキシフェニル) - 5 - フェニル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒド  
ロ - 2H - 1, 3 - オキサジン - 2 - オン (表1の化合物No. 9  
2、表中においては平面構造式で表す) の合成

実施例1(3)と同様の手法で、1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (メトキシカルボニルアミノ) - 1 - プロパノールのかわりに、実施例92(3)で製造した1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル - 1 - プロパノールのR<sub>f</sub>値の小さいものを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率99.3%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51 - 1.86 (8H, m)、3.24 (1H, ddd, J = 10.74, 10.25, 5.37 Hz)、3.57 (1H, ddd, J = 10.74, 5.37, 5.37 Hz)、3.69 (1H, m)、3.76 (3H, s)、4.58 (1H, m)、5.31 (1H, d, J = 10.25 Hz)、5.70 (1H, broad)、6.59 (1H, s)、6.68 (2H, s)、7.02 - 7.04 (2H, m)、7.17 - 7.25 (3H, m)

#### 実施例93

6 - [3 - (3 - テトラヒドロフリルオキシ) - 4 - メトキシフェ  
ニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - 1, 3 - オキサジ  
ン - 2 - オン (表1の化合物No. 93) の合成

(1) 3 - (3 - テトラヒドロフリルオキシ) - 4 - メトキシベン  
ズアルデヒドの合成

実施例4(1)と同様の手法で、シクロプロピルカルビノールのかわりに、3 - ヒドロキシテトラヒドロフランを使用し、無色固体の3 - (3 - テトラヒドロフリルオキシ) - 4 - メトキシベンズア

ルデヒド（収率 71.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18–2.30 (2H, m)、3.89–3.93 (2H, m)、3.94 (3H, s)、3.99–4.07 (2H, m)、5.01–5.05 (1H, m)、6.99 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、7.35 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )、7.49 (1H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )、9.84 (1H, s)

(2) 3-[3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシプロピオノニトリルの合成

実施例 1 (1) と同様の手法で、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の 3-[3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.17–2.20 (2H, m)、2.74 (2H, d,  $J=6.35\text{ Hz}$ )、3.85 (3H, s)、3.87–4.03 (4H, m)、4.97–4.98 (3H, m)、6.87–6.98 (3H, m)

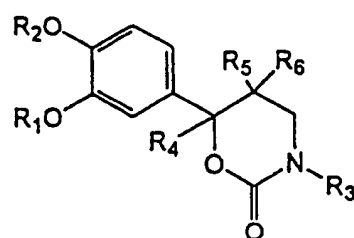
(3) 6-[3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オンの合成

実施例 1 (2) ~ (3) と同様の手法で、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピオノニトリルのかわりに、3-[3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシプロピオノニトリルを使用し、淡褐色固体の標記化合物（収率 24.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.03–2

. 1 5 ( 2 H, m ) 、 2 . 1 6 - 2 . 2 3 ( 2 H, m ) 、 3 . 3 9  
( 1 H, m ) 、 3 . 4 9 ( 1 H, m ) 、 3 . 8 6 ( 3 H, s ) 、 3  
. 8 7 - 4 . 0 6 ( 4 H, m ) 、 4 . 9 6 - 5 . 0 0 ( 1 H, m )  
、 5 . 2 5 - 5 . 2 8 ( 1 H, b r o a d ) 、 5 . 2 6 ( 1 H, m  
) 、 6 . 8 8 ( 1 H, m ) 、 6 . 8 8 ( 1 H, m ) 、 6 . 9 4 ( 1  
H, m )

表 1









化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
1	Me	Me	H	H	H	H
2		Me	H	H	H	H
3	Bu	Me	H	H	H	H
4		Me	H	H	H	H
5	Me	Me	H	Me	H	H
6		Me	H	Me	H	H
7		Me	H	Ph	H	H
8	Me	Me	Me	H	H	H
9	Me	Me		H	H	H
10		Me	Me	H	H	H

表 1 ( 続 き )


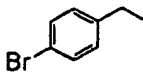

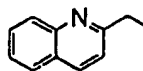



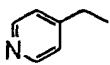

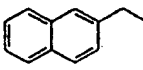

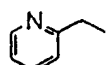






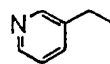


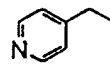
化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
11		Me		H	H	H
12		Me		H	H	H
13		Me		H	H	H
14		Me		H	H	H
15		Me		H	H	H
16		Me		H	H	H
17		Me	Bu	H	H	H
18		Me		H	H	H
19		Me	EtOOC— 	H	H	H
20		Me		H	H	H
21		Me	Me	Me	H	H
22		Me		Me	H	H



表 1 ( 続 き )

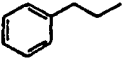
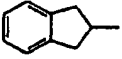
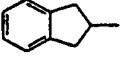









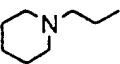

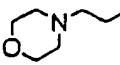

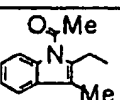
化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
23		Me	H	H	H	H
24		Me	H	H	H	H
25		Me	Me	H	H	H
26		Me	H	Et	H	H
27	Me	Me	H		H	H
28		Me	Et	H	H	H
29		Me	H		H	H
30		Me	H	Bu	H	H
31		Me	H		H	H
32		Me		H	H	H
33		Me		H	H	H
34		Me		H	H	H

表 1 ( 続 き )


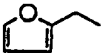



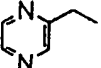

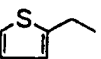


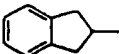


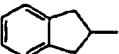
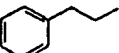

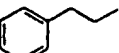
化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
35		Me		H	H	H
36		Me	H		H	H
37		Me		H	H	H
38		Me		H	H	H
39		Me	H		H	H
40		Me	H	Me	H	H
41		Me	H	H	H	H
42		Me	Me	H	H	H
43		Me	Me	Me	H	H
44		Me	Me	H	H	H
45		Me	H	Me	H	H
46		Me	H	Me	H	H

表 1 ( 続 き )

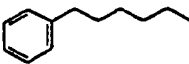
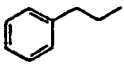



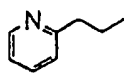
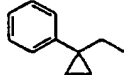
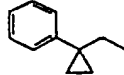
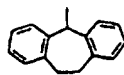
化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
47		Me	Me	Me	H	H
48		Me	Me	Me	H	H
49		Me	Me	H	H	H
50		Me	H	Me	H	H
51		Me	Me	Me	H	H
52	Bu	Me	H	Me	H	H
53	Bu	Me	Me	H	H	H
54	Bu	Me	Me	Me	H	H
55		Me	H	H	H	H
56		Me	H	H	H	H
57		Me	Me	H	H	H
58		Me	H	H	H	H

表 1 ( 続 き )

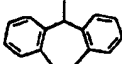





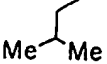
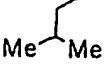
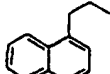
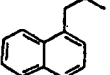


化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
59		Me	Me	H	H	H
60		Me	H	H	H	H
61		Me	H	H	H	H
62		Me	Me	H	H	H
63		Me	H	H	H	H
64		Me	Me	H	H	H
65		Me	H	H	H	H
66		Me	Me	H	H	H
67		Me	H	H	H	H
68		Me	Me	H	H	H
69		Me	H	H	H	H
70		Me	Me	H	H	H

表 1 ( 続 き )

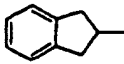
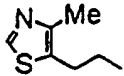
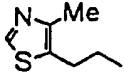
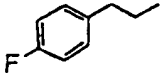
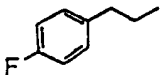


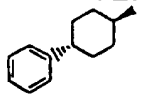
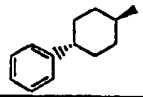

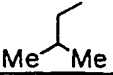
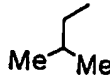
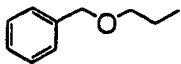
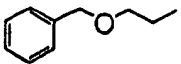


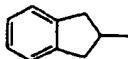
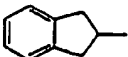
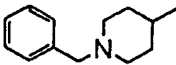




化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
71		Me	Et	H	H	H
72		Me	H	H	H	H
73		Me	Me	H	H	H
74		Me	H	H	H	H
75		Me	Me	H	H	H
76		Me	H	H	H	H
77		Me	Me	H	H	H
78		Me	H	H	H	H
79		Me	Me	H	H	H
80		Me	H	H	H	H
81		Me	H	Me	H	H

表 1 ( 続 き )

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
82		Me	Me	Me	H	H
83		Me	H	H	H	H
84		Me	Me	H	H	H
85		Me	H	H	Me	Me
86		Me	Me	H	Me	Me
87		Me	H	H	Me	Me
88		Me	Me	H	Me	Me
89		Me	H	H	H	H
90		Me	H	H	H	H
91		Me	H	H	Ph	H
92		Me	H	H	H	Ph
93		Me	H	H	H	H

### 実施例 9 5

#### 錠剤の製造

30 g の 6 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 6 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - オン ( 表 1 の化合物 No . 6 ) 、乳糖 253 g 、トウモロコシデンプン 63 g 、低置換ヒドロキシプロピルセルロース 40 g 、ステアリン酸カルシウム 4 g を混和し、通常の方法で圧縮して各錠剤が前記化合物 10 mg を含むようにした。

### 実施例 9 6

#### カプセル剤の製造

30 g の 6 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 4 - ピリジルメチル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - オン ( 表 1 の化合物 No . 12 ) 、乳糖 260 g 、トウモロコシデンプン 66 g 、ステアリン酸カルシウム 4 g を混和した後、通常の方法でゼラチンカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物 10 mg を含むようにした。

### 実施例 9 7

#### 吸入剤の製造

6 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - オン ( 表 1 の化合物 No . 10 ) をよく粉碎し、粒子径を 1 ~ 5  $\mu$ m としたものの 0.15 g と乳糖 ( 325 メッシュ、ディー・エム・ブイ、社製 ) 60 g を混和した。通常の方法でカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物 50  $\mu$ g を含むようにした。吸入は粉末吸入容器にカプセルを装填して行う。

### 試験例 1

フォスフォジエステラーゼ ( P D E ) の分離および P D E 阻害活性

## の測定

化合物のPDE阻害活性および選択性を調べるために、I型、II型、IV型およびV型の、4種類のPDEアイソザイムを準備した[Trends Pharmacol. Sci., 12, 19-27 (1992)]。I型PDEはシグマ社より購入したものを用いた。またIII型、IV型およびV型のPDEアイソザイムはラットより採取した血小板(III型およびV型)または好中球(IV型)から部分精製した。各酵素源を20 mMピストリス、EDTA(エチレンジアミン4酢酸) 2 mM、PMSF(フェニルメチルスルフォニルフルオリド) 0.1 mM、2-メルカプトエタノール5 mM、ペプスタチン0.001 mM、ロイペプチン0.01 mMを含む緩衝液(pH 6.5)中でホモジナイズし、30000×Gで30分間遠心して得られた遠心上清をイオン交換カラム(Qセファロースファーストフロー、ファルマシア社製)にかけ、0~1 Mの酢酸ナトリウムで溶離した。部分精製したアイソザイムは各々既知の選択的阻害剤の効果を調べることによって同定した。

被検物質はDMSO(ジメチルスルホキシド)中に溶解し、5 mMの塩化マグネシウムを含む50 mMトリス塩酸緩衝液中に添加した。この反応液に上記のPDEアイソザイムおよび $^3\text{H}$ -cAMP(III型、IV型PDEのとき)または $^3\text{H}$ -cGMP(I型、V型PDEのとき)を基質として加え、30度で30分間反応させた。反応は100℃の沸騰液中に5分間つけることによって停止した。PDEによって生成したヌクレオチドは5'-ヌクレオチダーゼで $^3\text{H}$ -アデノシンまたは $^3\text{H}$ -グアノシンに分解し、未反応の基質と反応生成物はイオン交換カラム(QAEセファデックス、ファルマシア社製)を通して分離した。溶出した $^3\text{H}$ -ヌクレオシドの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。各被検物質



の阻害活性を  $IC_{50}$  値 (M) で表し、IV型に対する阻害活性を表 2 に示した。また、各被検物質の I 型、III 型、V 型に対する阻害活性は、IV型に対する阻害活性の 10 分の 1 以下であった。

表 2

化合物 No.	PDE IV阻害作用 $IC_{50}(M)$
1	$1.0 \times 10^{-5}$
2	$1.2 \times 10^{-5}$
3	$6.8 \times 10^{-6}$
4	$3.2 \times 10^{-6}$
5	$6.8 \times 10^{-6}$
6	$1.1 \times 10^{-6}$
7	$4.3 \times 10^{-6}$
8	$1.9 \times 10^{-5}$
9	$2.2 \times 10^{-5}$
10	$1.3 \times 10^{-6}$
11	$1.4 \times 10^{-6}$
12	$7.3 \times 10^{-8}$
13	$1.7 \times 10^{-6}$
14	$6.1 \times 10^{-6}$
15	$9.8 \times 10^{-7}$
16	$5.5 \times 10^{-6}$
17	$2.1 \times 10^{-6}$
18	$4.1 \times 10^{-7}$
19	$1.8 \times 10^{-6}$

表 2 ( 続 き )

化合物 No.	PDE IV阻害作用 IC <sub>50</sub> (M)
2 0	$3.5 \times 10^{-6}$
2 1	$6.6 \times 10^{-7}$
2 2	$5.9 \times 10^{-6}$
2 3	$1.5 \times 10^{-6}$
2 4	$1.3 \times 10^{-7}$
2 5	$1.9 \times 10^{-7}$
2 6	$3.5 \times 10^{-6}$
2 7	$2.1 \times 10^{-5}$
2 8	$1.7 \times 10^{-6}$
2 9	$3.4 \times 10^{-6}$
3 0	$9.0 \times 10^{-6}$
3 1	$4.6 \times 10^{-6}$
3 2	$3.2 \times 10^{-5}$
3 3	$8.8 \times 10^{-6}$
3 4	$8.6 \times 10^{-7}$
3 5	$2.0 \times 10^{-6}$
3 6	$1.6 \times 10^{-6}$
3 7	$4.5 \times 10^{-6}$
3 8	$2.2 \times 10^{-6}$

表 2 ( 続 き )

化合物 No.	PDE IV阻害作用 IC <sub>50</sub> (M)
39	$1.8 \times 10^{-5}$
40	$5.0 \times 10^{-6}$
41	$7.3 \times 10^{-7}$
42	$1.0 \times 10^{-5}$
43	$6.6 \times 10^{-6}$
44	$1.5 \times 10^{-5}$
45	$2.6 \times 10^{-7}$
46	$4.9 \times 10^{-7}$
47	$2.2 \times 10^{-7}$
48	$7.0 \times 10^{-7}$
49	$2.0 \times 10^{-6}$
50	$1.1 \times 10^{-6}$
51	$1.9 \times 10^{-6}$
52	$1.4 \times 10^{-6}$
53	$9.1 \times 10^{-6}$
54	$2.0 \times 10^{-6}$
55	$1.7 \times 10^{-6}$
56	$9.4 \times 10^{-7}$
57	$1.3 \times 10^{-6}$

表 2 ( 続 き )

化合物 No.	PDE IV阻害作用 IC <sub>50</sub> (M)
5 8	$9.4 \times 10^{-6}$
5 9	$2.7 \times 10^{-5}$
6 0	$5.2 \times 10^{-5}$
6 1	$3.2 \times 10^{-6}$
6 2	$3.3 \times 10^{-6}$
6 3	$3.4 \times 10^{-6}$
6 4	$4.6 \times 10^{-6}$
6 5	$2.2 \times 10^{-6}$
6 6	$3.8 \times 10^{-6}$
6 7	$1.1 \times 10^{-6}$
6 8	$2.6 \times 10^{-6}$
6 9	$5.0 \times 10^{-6}$
7 0	$3.5 \times 10^{-6}$
7 1	$3.1 \times 10^{-7}$
7 2	$8.3 \times 10^{-6}$
7 3	$7.3 \times 10^{-6}$
7 4	$1.3 \times 10^{-6}$
7 5	$1.8 \times 10^{-6}$
7 6	$2.9 \times 10^{-6}$

表 2 (続き)

化合物No.	PDE IV阻害作用 IC <sub>50</sub> (M)
7 7	$3.3 \times 10^{-6}$
7 8	$1.9 \times 10^{-6}$
7 9	$1.2 \times 10^{-6}$
8 0	$1.5 \times 10^{-6}$
8 1	$1.3 \times 10^{-6}$
8 2	$1.9 \times 10^{-6}$
8 3	$3.4 \times 10^{-6}$
8 4	$3.1 \times 10^{-6}$
8 5	$7.8 \times 10^{-7}$
8 6	$8.6 \times 10^{-7}$
8 7	$8.8 \times 10^{-8}$
8 8	$1.9 \times 10^{-7}$
8 9	$3.5 \times 10^{-5}$
9 0	$1.9 \times 10^{-6}$
9 1	$2.7 \times 10^{-6}$
9 2	$9.0 \times 10^{-7}$
9 3	$3.7 \times 10^{-6}$

試験例 2ラット好中球の活性化抑制作用

本発明の化合物による炎症性白血球である好中球の活性化抑制作用を調べるためにスーパーオキシダアニオンの放出量を測定した。

エーテル麻酔下のウィスター系ラットから採血し、得られた血液を血球分離液（ポリモルフォプレップ 1. 1 1 3、ナイコメッドファーム社製）に重層して好中球を遠心分離した。好中球はハンクス液中で  $0.5 \times 10^4$  cells/ml に調整し、この細胞浮遊液 2 ml にルシゲニン 0. 1 mM および DMSO に溶解した被検物質を添加した。カルシウムイオノフォア A 2 3 1 8 7  $0.3 \mu M$  の刺激によって発生する化学発光をケモルミネッセンスリーダーで測定し、スーパーオキシダアニオン放出量を算出した。本発明の化合物によるスーパーオキシダアニオン放出抑制作用の効果を  $IC_{50}$  値で表し、表 3 に示す。

表 3

化合物 No.	ラット好中球からのスーパーオキシダアニオン 放出抑制作用 $IC_{50}(M)$
1	$8.8 \times 10^{-6}$
2	$5.5 \times 10^{-7}$
5	$2.4 \times 10^{-6}$
8	$4.1 \times 10^{-6}$
9	$2.3 \times 10^{-6}$
10	$9.0 \times 10^{-6}$
11	$5.0 \times 10^{-6}$

試験例 3抗原誘発気道収縮抑制作用（抗喘息作用）

ハートレイ系雄性モルモットに卵白アルブミン（OA）を 35 mg 筋肉内投与して感作し、4 日後に同様に追加感作を行った。初回感作から 25～29 日後、ペントバルビタール麻酔したモルモットに気管カニューレを挿入して人工呼吸を施した。Konzett-Roessler 法により気道抵抗をモニターし、OA 0.2 mg/kg 静脈内投与で惹起される気道抵抗の増加を調べた。被検物質はポリエチレングリコール 400 に溶解して抗原投与の 10 分前に静脈内投与した。本発明の化合物の効果を ED<sub>50</sub> 値で表し、表 4 に示す。

表 4

化合物 No.	抗原誘発気道収縮抑制作用 ED <sub>50</sub> (mg/kg)
2	0. 2 3
4	0. 2 3
5	0. 3 0
6	0. 3 0
1 0	0. 9 5
1 1	3. 1
1 4	2. 4
1 6	2. 1
2 0	8. 5
2 1	0. 2 9
2 3	1 3. 6
2 4	1. 6
2 5	0. 0 6 1
2 6	2. 4
2 8	7. 4
4 0	0. 4 7
4 3	0. 2 9
4 6	1 1. 4
4 9	3. 1 0
5 0	0. 3 0



表 4 ( 続 き )

化合物 No.	抗原誘発気道収縮抑制作用 ED <sub>50</sub> (mg/kg)
5 1	2 . 2 3
5 6	1 . 7 2
5 7	1 5 . 9
6 1	1 . 8 4
6 5	0 . 2 2
6 6	0 . 0 5 1
7 1	2 . 6 7
7 6	0 . 2 7
8 1	0 . 0 2 8
8 2	0 . 0 4 5

試験例 4急性毒性

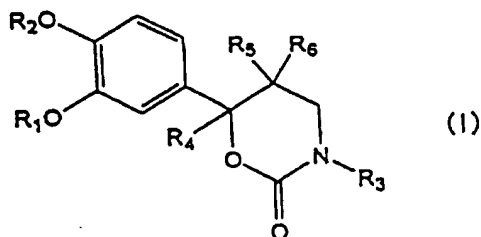
表 1 に示す N o . 1 ~ N o . 9 3 の本発明の化合物を 0 . 5 % カルボキシルメチルセルロースナトリウムを含む生理食塩水に懸濁して腹腔内投与し、翌日生死を観察した。3 0 m g / k g の投与量で死亡例が認められた化合物はなかった。

## 発明の属する技術分野

本発明の化合物は優れた P D E IV 阻害作用を有しており、喘息、皮膚炎などの炎症性疾患；多発性硬化症；リウマチ等の自己免疫疾患などの治療に有用である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式 (I)



〔式中、 $R_1$  は置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基；置換基を有してもよい  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基；置換基を有してもよい複素環；または多環式炭化水素を表し、 $R_2$  は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表し、 $R_3$  は水素原子；置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基；置換基を有してもよい  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基；置換基を有してもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基；またはアシル基を表し、 $R_4$  は水素原子；置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基；置換基を有してもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を表し、 $R_5$  および  $R_6$  はそれぞれ独立して水素原子；置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基；置換基を有してもよい  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基；または置換基を有してもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を表す〕

で表される 6-フェニルテトラヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン誘導体、その光学異性体もしくはそれらの薬理学的に許容され

る塩またはこれらの水和物もしくは溶媒和物。

2.  $R_1$  が  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基；置換基として、置換基を有してもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基、置換基を有してもよい複素環、置換基を有してもよいアルコキシ基および置換基を有してもよい  $C_3 \sim C_6$  のシクロアルキル基からなる群から選ばれた少なくとも1個の基を有する  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基；シクロペンチル基；ベンジルピペリジル基；テトラヒドロフリル基；ジベンゾシクロヘプチル基；またはインダニル基である請求項1に記載の化合物。

3.  $R_1$  がメチル基；ブチル基；2-メチルプロピル基；2-エチルブチル基；置換基として、フェニル基、ピリジル基、ナフチル基、メチルチアゾニル基、フルオロフェニル基、ベンジルピペラジニル基、ベンジルピペリジル基、ベンジルオキシ基、シクロプロピルメトキシ基もしくはフェニル基を有してもよい  $C_3 \sim C_6$  のシクロアルキル基を有する  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基；シクロペンチル基；ベンジルピペリジル基；テトラヒドロフリル基；ジベンゾシクロヘプチル基；または2-インダニル基である請求項1に記載の化合物。

4.  $R_2$  がメチル基であることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の化合物。

5.  $R_3$  が水素原子； $C_1 \sim C_4$  のアルキル基；ハロゲン原子を置換基として有してもよく、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基；酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有する  $C_4 \sim C_6$  のシクロアルキル基を置換基として有する  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基；エトキシカルボニルメ

チル基またはベンゾイル基である請求項 1 ～請求項 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

6.  $R_1$  が水素原子、 $C_1 \sim C_4$  のアルキル基、フェニル基、チアゾリル基、チェニル基またはピリジル基である請求項 1 ～請求項 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

7.  $R_2$  および  $R_3$  がそれぞれ独立して水素原子、メチル基またはフェニル基である請求項 1 ～請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

8. 請求項 1 ～請求項 7 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬理学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

9. 請求項 1 ～請求項 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んでなる炎症性疾患の予防または治療薬。

10. 請求項 1 ～請求項 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んでなる抗喘息薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02654

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D265/10, C07D413/04, C07D417/04, A61K31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D265/10, C07D413/04, C07D417/04, A61K31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5459145, A (Pfizer Inc.), October 17, 1995 (17. 10. 95) (Family: none)	1 - 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 27, 1997 (27. 10. 97)

Date of mailing of the international search report

November 5, 1997 (05. 11. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D265/10, C07D413/04, C07D417/04, A61K31/535

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D265/10, C07D413/04, C07D417/04, A61K31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5459145, A (Pfizer Inc.) 17. 10月. 1995 (17. 10. 95)、ファミリーなし	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 10. 97

国際調査報告の発送日

05.11.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3453